



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2023 r.



**UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Maciej Blok

**Skuteczność i bezpieczeństwo radiochirurgii stereotaktycznej mnogich
przerzutów do mózgu**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:

Dr hab. n. med. Maciej Harat, prof. PBŚ

Bydgoszcz rok 2023

1. WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	5
2. WSTĘP	6
2.1 EPIDEMIOLOGIA PRZERZUTÓW DO OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	6
2.1.1 <i>Trendy epidemiologiczne w onkologii</i>	6
2.1.2 <i>Badania populacyjne</i>	8
2.1.3 <i>Badania autopsyjne</i>	8
2.1.4 <i>Histopatologia guzów przerzutowych do OUN</i>	8
2.2 MECHANIZM POWSTAWANIA PRZERZUTÓW W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM	10
2.3 OBJAWY PRZERZUTÓW DO OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	11
2.4 BADANIA OBRAZOWE WYKORZYSTYWANE W DIAGNOSTYCE PRZERZUTÓW DO OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	12
2.5 METODY LECZENIA PRZERZUTÓW DO OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	13
2.5.1 <i>Leczenie chirurgiczne</i>	13
2.5.2 <i>Leczenie systemowe</i>	15
2.5.3 <i>Radioterapia</i>	20
2.5.4 <i>Aktualne wytyczne leczenie przerzutów do OUN</i>	28
3. CELE PRACY	34
4.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ	35
4.2 PROCEDURA RADIOCHIRURGII STEREOTAKTYCZNEJ	36
4.3 KONTROLA PO LECZENIU	42
4.4 ANALIZA KONTROLI MIEJSCOWEJ OGNISK PRZERZUTOWYCH PO LECZENIU RADIOCHIRURIA	43
4.5 POZYSKIWANIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH CHARAKTERYZUJĄCYCH PLANY LECZENIA	44
4.6 GROMADZENIE DANYCH I ANALIZA STATYSTYCZNA	45
5. WYNIKI	46
5.1 OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA GRUP BADANYCH	46
5.2 CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA PRZEŻYCIE	48
5.2.1 <i>Wpływ czynników klinicznych na przeżycie pacjentów</i>	48
5.2.2 <i>Wpływ ilości ognisk przerzutowych na przeżycie</i>	51
5.2.3 <i>Wpływ sumy objętości (PTV) ognisk napromienianych na przeżycie</i>	52
5.2.4 <i>Wpływ czasu planowania leczenia na przeżycie pacjentów</i>	52
5.2.5 <i>Analiza wieloczynnikowa wpływu na przeżycie czynników: ilość ognisk, suma objętości oraz histopatologia</i>	53
5.3 ANALIZA KONTROLI MIEJSCOWEJ PO LECZENIU	53
5.3.1 <i>Wpływ danych klinicznych na kontrolę po 6 miesiącach</i>	54
5.3.2 <i>Wpływ czasu planowania leczenia na kontrolę po 6 miesiącach</i>	56
5.3.3 <i>Wpływ objętości PTV i GTV na kontrolę ognisk przerzutowych po 6 miesiącach</i>	56
5.3.4 <i>Wpływ parametrów DTI, CI i GI na kontrolę ognisk po 6 miesiącach</i>	57
5.3.5 <i>Wpływ dodanego marginesu na kontrolę ognisk po 6 miesiącach</i>	59
5.3.6 <i>Wpływ zastosowanych dawek na kontrolę ognisk po 6 miesiącach</i>	61
5.3.7 <i>Wpływ zastosowanej immunoterapii lub leczenia celowanego w pierwszych 4 miesiącach po radiochirurgii wpływa na kontrolę ognisk po 6 miesiącach</i>	61
5.4. OCENA TOKSYCZNOŚCI LECZENIA	62
5.4.1 <i>Wpływ czynników klinicznych na toksyczność leczenia</i>	63

5.4.2 Wpływ parametru V12 na toksyczność leczenia	64
5.4.3 Wpływ zastosowanych marginesów na toksyczność leczenia	64
5.5 CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA WYSTĄPIENIE MARTWICY POPROMIENNEJ	64
5.5.1 Wpływ dawki	65
5.5.2 Wpływ zastosowanego marginesu	65
5.5.3 Wpływ objętości PTV.....	65
5.5.4 Wpływ parametru V12.....	65
5.6 KONTROLA I RYZYKO MARTWICY OGNISK O OBJĘTOŚCI PTV DO 0,5 CM ³	65
5.6.1 Kontrola ognisk o objętości PTV poniżej 0,5 cm ³ po 6 miesiącach od leczenia.....	67
5.6.2 Martwica popromienna ognisk o objętości PTV poniżej 0,5 cm ³ po 6 miesiącach od leczenia.....	67
6. Dyskusja.....	68
8. Streszczenia.....	84
9. Bibliografia	90
10. Spis rycin, zdjęć i tabel	113
11. Zgoda Komisji Bioetycznej	118

1. WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

MRI – badanie rezonansu magnetycznego

NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca

SCLC – drobnokomórkowy rak płuca

VEGF – śródnabłonkowy czynnik wzrostu

PET - CT – badanie pozytonowej tomografii emisyjnej

CT – badanie tomografii komputerowej

5-ALA – kwas 5-aminolewulinowy

EGFR – naskórkowy czynnik wzrostu

Gy - grej

WBRT – radioterapia całego mózgowia

HA-WBRT – radioterapia całego mózgowia z ochroną hipokampa

IMRT – radioterapia z modulacją intensywności dawki

SRS – radiochirurgia

DCA – technika wielołukowa (dynamic conformal arcs)

DCA-SIMT – technika wielołukowa z wykorzystaniem pojedynczego izocentrum

ASTRO – Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej

ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

Receptor NMDA - receptor N-metylo-D-asparaginowy

GTV – gross tumor volume, objętość guza

PTV – planning target volume, objętość napromieniana, GTV z marginesem

DTI – distance to isocenter, odległość od izocentrum

CI – conformity index, współczynnik konformalności

GI – gradient index, współczynnik gradientu

TKI – inhibitory kinaz tyrozynowych

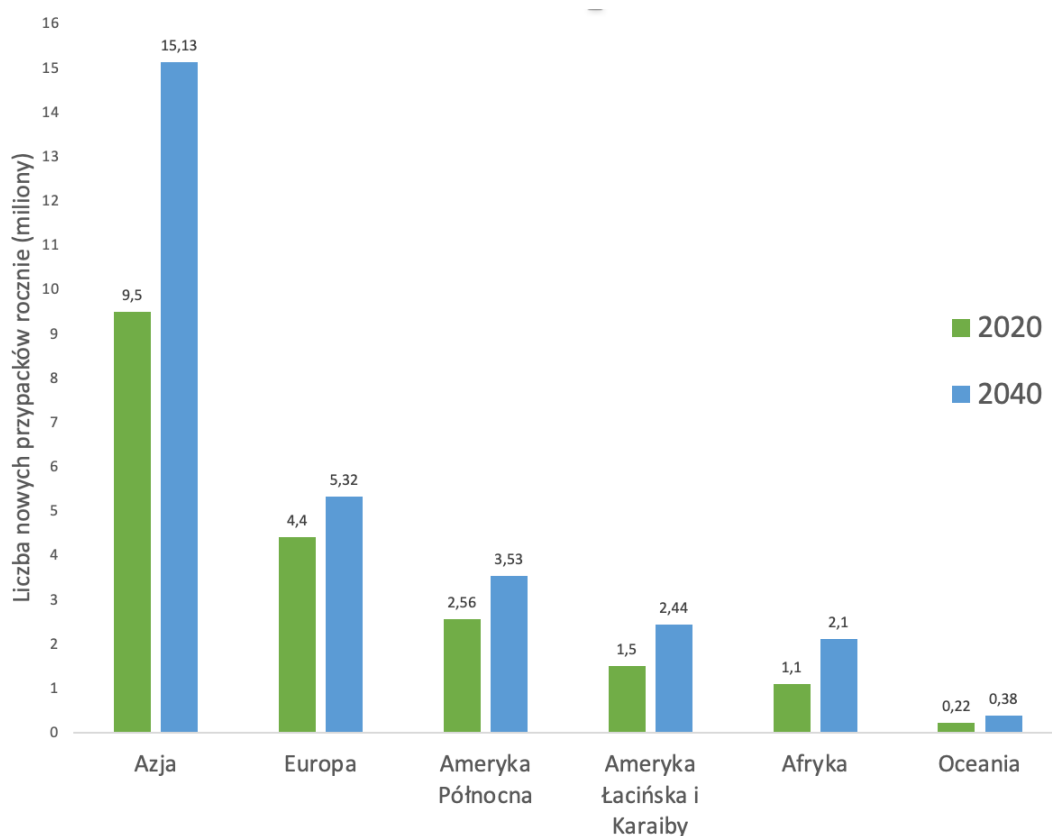
2. WSTĘP

2.1 Epidemiologia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

2.1.1 Trendy epidemiologiczne w onkologii

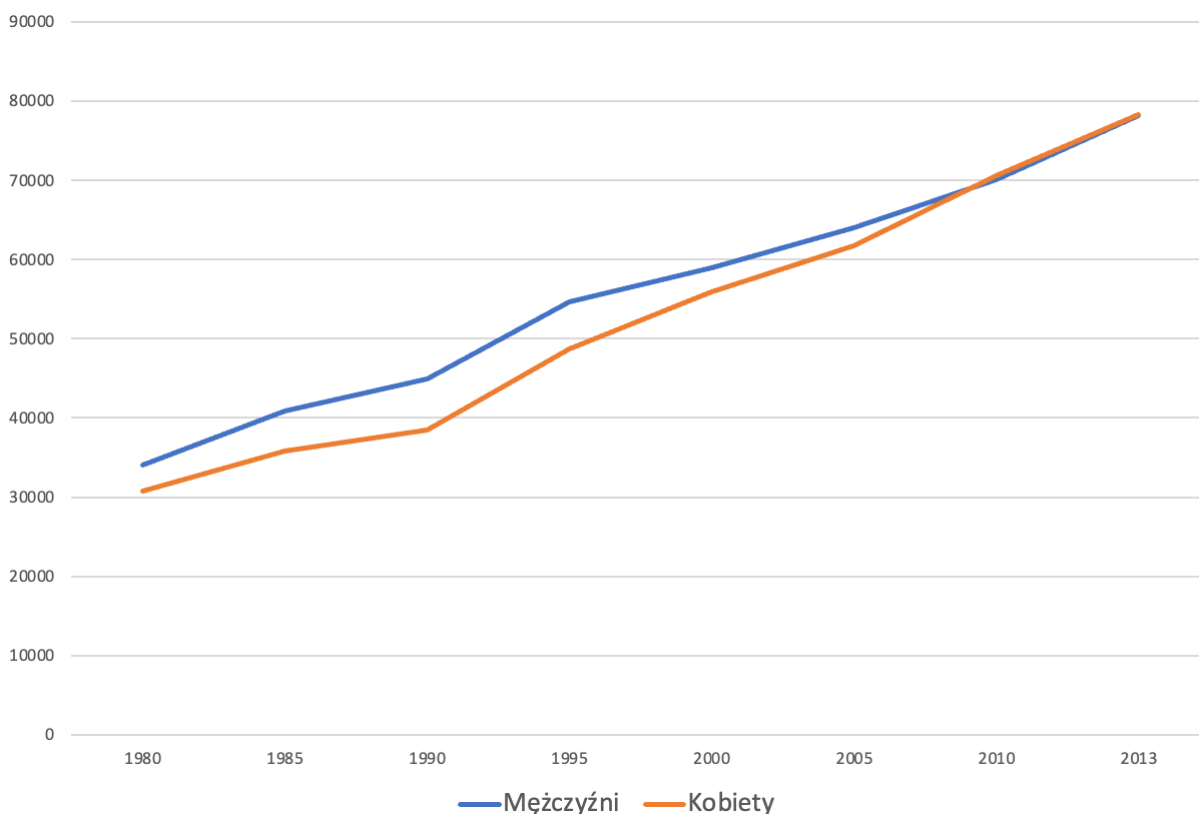
Dostęp do danych epidemiologicznych dotyczących przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego jest ograniczony. Związane jest to głównie z brakiem dedykowanych rejestrów. Szacuje się, że u ok. 20% chorych na nowotwory złośliwe wystąpią przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym [1,2,3].

Trend zachorowalności i śmiertelności na nowotwory złośliwe zauważalnie wzrasta w Polsce i na całym świecie. Global Cancer Observatory szacuje, że do 2040 r. liczba chorych leczonych onkologicznie zwiększy się co najmniej o 25% (Rycina 1).



Rycina 1. Szacunkowa liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych na świecie od 2020 do 2040 r., obie płcie, wiek [0-85+] według Global Cancer Observatory [4]

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w latach 1980-2010 zachorowalność na nowotwory złośliwe wzrosła niemal dwukrotnie (Rycina 2), a trendy zachorowalności w Polsce nadal charakteryzują się tendencją wzrostową.



Rycina 2. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1980-2013 według Krajowego Rejestru Nowotworów [5]

Częstość występowania przerzutów do mózgu wzrasta [6]. Ma to związek między innymi ze wzrostem zachorowalności na nowotwory złośliwe i wzrostem ogólnej liczby pacjentów onkologicznych. W ostatnich latach zwiększa się również dostępność badania MRI. Większość programów terapeutycznych w swoich protokołach wymaga rutynowego wykonania badania obrazowego mózgowia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. W dobie współczesnej onkologii, spersonalizowanej i nowoczesnej, choroba nowotworowa staje się chorobą przewlekłą, a przeżycie chorych ulega wydłużeniu. Ze spadkiem umieralności wiąże się wzrost liczby chorych, u których jeszcze niedawno przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego nie zdążyłyby się rozwinąć.

2.1.2 Badania populacyjne

Na przestrzeni lat przeprowadzono kilka badań populacyjnych dotyczących występowania przerzutów do OUN. Analizy dotyczące częstości występowania przerzutów do mózgu przeprowadzone w Rochester obejmujące lata 1935-1968 wykazały populacyjne ryzyko wystąpienia przerzutów do OUN na 11.1 na 100000 ludności. [7]. Podobna analiza dotycząca lat 1973-1974 została przeprowadzona przez National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i wykazała współczynnik zapadalności wynoszący 8,3 na 100 000 ludności [8]. Dane pochodzące z Maastricht Cancer Registry w Holandii wykazały występowanie przerzutów do mózgowia u 8,5% z 2724 chorych leczonych onkologicznie [9]. Z analizy Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System obejmującej lata 1973-2001 wynika, że spośród 16 210 pacjentów 9,6 % rozwinęło przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. [10]

2.1.3 Badania autopsyjne

W ostatnich latach obserwuje się spadek wykonywanych badań autopsyjnych. Dane dotyczące częstości przerzutów do OUN z badań pośmiertnych pochodzą z lat wcześniejszych. Ogólna częstość występowania przerzutów w OUN w badaniach autopsyjnych jest większa niż w badaniach populacyjnych. W badaniu przeprowadzonym przez Posnera i Chernika w 1978 r. wykazano występowanie zmian metastatycznych w mózgowiu u ok. 25% pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego [11]. Podobna częstość (26%) obserwowana była w innym badaniu przeprowadzonym pośmiertnie u ponad 3300 pacjentów [12]. Rzadziej (ok. 9%) obserwowano przerzuty do mózgowia w analizie przeprowadzonej w 1983 r. Przez Picrena na grupie ok. 10 000 chorych. [13]

2.1.4 Histopatologia guzów przerzutowych do OUN

Częstość występowania przerzutów do mózgu różni się znacznie w zależności od histopatologii ogniska pierwotnego. Rak płuca, rak piersi, czerniak i rak nerki są najczęstszymi przyczynami zmian metastatycznych w ośrodkowym układzie nerwowym

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)

Szacuje się, że ok. 50% przerzutów do mózgowia związanych jest z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, najczęściej gruczołowym [14,15]. U nawet 43% chorych zmiany metastatyczne w ośrodkowym układzie nerwowym są izolowane i nie towarzyszą im zmiany przerzutowe w innych organach [16,17]. Badania sugerują, że ryzyko wystąpienia przerzutów do OUN w raku płuca jest wyższe w przypadku kobiet niż mężczyzn [18]. Zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdza się w ok. 8 % przypadków [19].

Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC)

Rak drobnokomórkowy płuca odpowiada za 8 do nawet 15 % przerzutów do mózgowia. [12,18]. Niektóre badania sugerują, że u 50-60 % chorych na SCLC rozwiną się zmiany metastatyczne w OUN w ciągu 2 lat od rozpoznania. Odsetek ten zmalał po wprowadzeniu do standardu leczenia profilaktycznego napromieniania mózgu [20, 21].

Rak piersi

Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do mózgowia w przypadku raka piersi jest dużo niższe niż w przypadku raka płuca. Częstość występowania tego typu nowotworu sprawia jednak, że jest on drugim ogniskiem pierwotnym dla powstawania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego stanowiąc od 15 do 30 % przypadków [14, 23]. Zauważalna jest tendencja wzrostowa występowania zmian metastatycznych do mózgowia w przebiegu raka piersi [24]. Młody wiek chorej oraz określony typ molekularny wiążą się z większym ryzykiem przerzutów do OUN. [25, 26]. Typ potrójnie ujemny oraz występowanie mutacji w genie BRCA1 w dużym stopniu predysponują do wystąpienia zmian metastatycznych z mózgowiu [27,28].

Czerniak

Ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu w przebiegu czerniaka jest wysokie [29]. Odpowiada on za ok. 6-11 % zmian metastatycznych w OUN [1]. Zmiany przerzutowe czerniaka bardzo często występują w większej liczbie i wiążą się z większym ryzykiem krwawienia [30].

Rak nerki

Rak nerki odpowiada za 2-6 % przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego [15,20]. Podobnie jak w przypadku czerniaka zmiany metastatyczne raka nerki wiążą się z większym ryzykiem krwawienia [31]. Przerzuty odległe, także do mózgowia, mogą pojawiać się po wielu latach od leczenia ogniska pierwotnego [32].

2.2 Mechanizm powstawania przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym

Mechanizm powstawania zmian przerzutowych nie został do końca poznany. Uzyskanie przez komórki ogniska pierwotnego zdolności do tworzenia komórek przerzutowych związana jest z szeregiem zmian genetycznych, oddziaływaniem nowotworu z mikrośrodowiskiem oraz otaczającą strukturą naczyniową [33].

Ośrodkowy układ nerwowy chroniony jest przez bariery uniemożliwiające wnikanie substancji toksycznych i patogenów: barierę krew - mózg oraz krew – płyn mózgowo rdzeniowy. Bariera krew mózg zbudowana jest z wyspecjalizowanych komórek endotelium o ograniczonej przepuszczalności. Funkcja ta wynika z występowania ścisłych połączeń międzykomórkowych, ograniczonego transportu wewnątrzkomórkowego. Swobodny przepływ substancji możliwy jest tylko dla związków o niskiej masie cząsteczkowej lub posiadających wyspecjalizowane transportery błonowe. Bariera tworzona przez ściśle połączone komórki endotelium wspomagana jest przez wypustki astrocytów oraz pericyty. Astrocyty regulują funkcję bariery krew – mózg np. poprzez wytwarzanie śródnabłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) oraz wspomaganie transportu śródkomórkowego [34]. Nie udało się jednoznacznie wyjaśnić w jaki sposób krążące komórki nowotworowe potrafią przełamać szczelność bariery. W ostatnich latach udokumentowano zdolność przekraczania bariery krew-mózg przez krążące monocyty w odpowiedzi na zmiany hemostatyczne tkanki mózgowej, co potwierdza możliwość przenikania różnego typu komórek [35].

Bariera krew – płyn mózgowo rdzeniowy tworzona jest przez komórki śródbłonka spłotu naczyniówkowego połączonego z naczyniami spłotu za pomocą ścisłych połączeń. Transportery błonowe oraz transport bierny umożliwiają dwukierunkowy przepływ substancji [36]. Badania sugerują, że ekspresja białek dopełniacza (C3) przez komórki nowotworowe może być przyczyną rozszczelnienia bariery krew – płyn mózgowo rdzeniowy i powstawania przerzutów do opony pajęczej [37].

2.3 Objawy przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Objawy neurologiczne stwierdzone są u ok. 60% pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [38]. Wynikają ze strukturalnego uszkodzenia tkanki nerwowej, obrzęku tkanek otaczających, krwawień związanych z guzem [39]. Efekt masy może przyczyniać się do zaburzeń krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego i wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Dynamika objawów jest różna: od bardzo szybkiej w przypadku krwawienia do powolnej przy guzach z niewielkim obrzękiem. Do najczęściej zgłaszanych symptomów należą ból głowy, nudności i wymioty, napady padaczkowe, zaburzenia zachowania, zaburzenia chodu oraz objawy ubytkowe specyficzne dla lokalizacji guza.

Ból głowy

Ból głowy jest najczęstszym zgłaszanym objawem w przypadku przerzutów do OUN. Występuje u ok. 50% pacjentów z tym rozpoznaniem, częściej i o większym nasileniu w przypadku licznych zmian metastatycznych i występujących w tylnym dole czaszki [40]. Typowo ból pojawia się rano po przebudzeniu, mogą towarzyszyć mu nudności i wymioty.

Napady padaczkowe

Napady padaczkowe stwierdzone są u ok. 20% pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [41]. Najczęściej mają one charakter ogniskowy i mogą sugerować lokalizację zmiany. Mogą przyjmować postać zarówno ruchową jak i afazji, utraty świadomości. Stwierdzone są częściej w przypadku zmian licznych np. w czerniaku [42].

Objawy ubytkowe

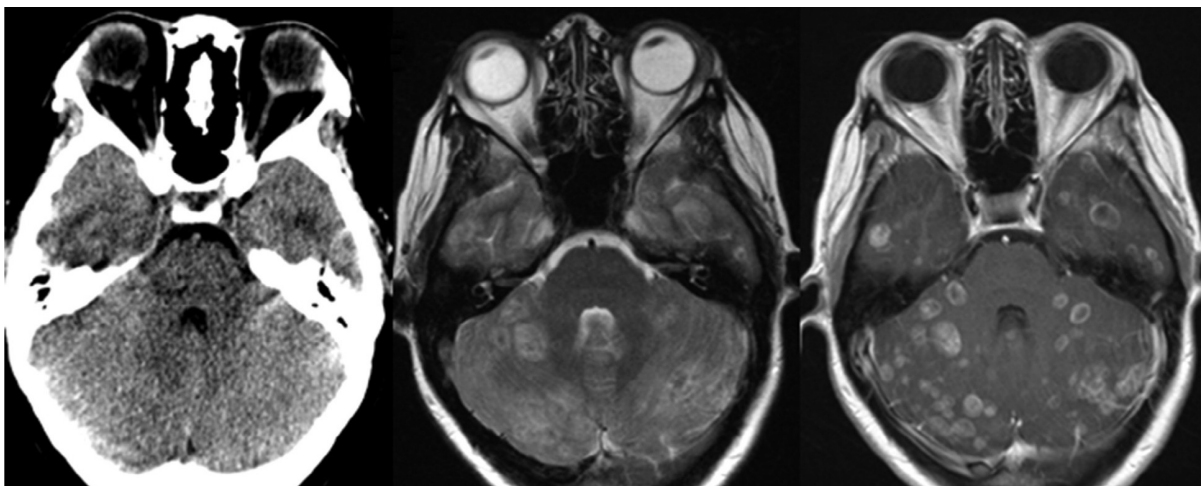
Objawy ubytkowe występują u ok. 40% pacjentów ze zmianami metastatycznymi w OUN [43]. Związane są z uszkodzeniem funkcjonalnej tkanki mózgowej, mogą również wynikać z nasilonego obrzęku. Najczęściej stwierdzone są zaburzenia siły mięśniowej (niedowład i porażenia), zaburzenia czucia, zaburzenia widzenia, zaburzenia mowy (afazja ruchowa, czuciowa lub mieszana), zaburzenia równowagi. W przypadku lokalizacji guzów w pniu mózgu mogą pojawić się objawy deficytowe ze strony nerwów czaszkowych.

Zaburzenia zachowania i pamięci

Zaburzenia zachowania oraz zaburzenia pamięci mogą występować u aż 70% pacjentów z przerzutami do OUN [44]. Obejmują zmianę zachowania, zaburzenia depresyjne, zaburzenia pamięci krótkotrwałej i długotrwałej, zaburzenia koncentracji.

2.4 Badania obrazowe wykorzystywane w diagnostyce przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Badaniem z wyboru w diagnostyce zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym jest rezonans magnetyczny (MRI) z kontrastem gadolinowym. Cechuje się on znacznie większą czułością w porównaniu do tomografii komputerowej (CT) ze środkiem kontrastowym (Zdjęcie 1). Różnica jest szczególnie zauważalna w przerzutach małych, przerzutach do opon mózgowo - rdzeniowych oraz przerzutach w tylnym dole czaszki, gdzie artefakty kostne mogą utrudniać interpretację badania [45,46].



Zdjęcie 1. Porównanie obrazów radiologicznych pacjenta z przerzutami do mózgowia A - obraz CT, B - obraz MRI w sekwencji T2-flair, C - obraz MRI w sekwencji T1 z wykorzystaniem kontrastu gadolinowego [47]

Obraz zmian przerzutowych w OUN może być zróżnicowany, jednak w większości przypadków występują pewne morfologiczne cechy wspólne. Zazwyczaj obserwuje się guzy

dobrze odgraniczone, z pierścieniowym wzmocnieniem i towarzyszącym mu obrzękiem wokół zmiany. W zależności od lokalizacji i wielkości guza może dochodzić do przemieszczeń struktur mózgowia względem linii pośrodkowej. Niektóre nowotwory charakteryzują się nietypowym obrazem radiologicznym przetrzutów do OUN np. raki śluzowe mogą wykazywać niską intensywność sygnału T2 a przetrzuty czerniaka mogą wykazywać nadmierny sygnał w sekwencji T1 bez kontrastu [48,49]. Analizując obrazy MRI należy pamiętać o różnicowaniu z innymi zmianami o podobnym obrazie radiologicznym. Należy brać pod uwagę zarówno zmiany o charakterze nowotworowym (pierwotne nowotwory szeregu glistowego, chłoniaki, oponiaki) jak i zmiany nienowotworowe (infekcje mózgu, ropnie, zmiany naczyniopochodne, choroby demielinizacyjne). W tym celu wykorzystuje się zaawansowane metody obrazowania MRI takie jak dyfuzja, perfuzja i spektroskopia [50,51,52]. Techniki wykorzystujące 18F-fluorodeoksyglukozę (FDG-PET) oraz badania PET ze znacznikami aminokwasowymi (np. fluoroetylotyrozyną) nie znajdują zastosowania w diagnostyce przetrzutów do mózgowia w związku z wysokim kosztem badania, ograniczoną dostępnością i małą swoistością [53,54]. Także inne czynniki mogą wpływać na interpretację badań obrazowych. Wobec ery leczenia skojarzonego część pacjentów z przetrzutami do OUN przebyła diagnostyczny lub leczniczy zabieg operacyjny w obrębie mózgowia. Zmiany pozabiegowe, przebyte krwawienie w okolicy guza mogą utrudniać ocenę badań obrazowych.

Pomimo ograniczonej czułości badanie CT z kontrastem również ma swoje zastosowanie w diagnostyce przetrzutów do mózgowia. Pozostaje ono badaniem z wyboru u chorych z przeciwwskazaniami do wykonania MRI mózgowia oraz pozwala na lepszą ocenę destrukcji struktur kostnych [55]

2.5 Metody leczenia przetrzutów do ośrodkowego układu nerwowego

2.5.1 Leczenie chirurgiczne

Pierwsze doniesienia odnośnie leczenia chirurgicznego przetrzutów do ośrodkowego układu nerwowego pojawiły się w 1926 r. Autor publikacji odznaczał się dużym sceptycyzmem odnośnie wyników tego typu leczenia i widział jedyne jego zastosowanie u pacjentów z cechami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, wpływ na jakość życia i całkowity czas przeżycia uznawał za niewielki [56]. Pojawienie się w 1933 r. publikacji opisującej długotrwałe

przeżycia u chorych po operacjach usunięcia przerzutów do mózgowia wyznaczyły nowy trend rozwoju neurochirurgii w tym wskazaniu [57]. Niestety, dużym ograniczeniem była niedostateczna możliwość diagnostyki i obrazowania struktur mózgowia. Postęp chirurgii przerzutów do mózgu pozostawał w ścisłym powiązaniu z rozwojem radiologii. Największy postęp dokonał się po 1980 r. dzięki wprowadzeniu do diagnostyki tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [58]. Po roku 1990 pojawiły się randomizowane badania wykazujące korzyści ze skojarzenia leczenia chirurgicznego pojedynczych przerzutów do mózgu z napromienianiem całego mózgu. Zastosowanie obu metod leczenia wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia (z 3-6 miesięcy do 9-10 miesięcy), wydłużeniem czasu wolnego od nawrotów miejscowych (z 58% do 20%) oraz wydłużeniem czasu dobrej sprawności chorych (KPS>70) [59,60,61].

Leczenie chirurgiczne przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego pozostaje leczeniem z wyboru u chorych z pojedynczymi zmianami i objawami neurologicznymi zagrażającymi życiu, z cechami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, w przypadku zmian o dużych rozmiarach (>3-3,5 cm), z dużym efektem masy lub zagrażającym wodogłowiem. Resekcja zmian powinna być leczeniem z wyboru w przypadku braku potwierdzonego ogniska pierwotnego i brakiem cech rozsiewu choroby nowotworowej poza układem nerwowym oraz w ogniskach o niejasnej morfologii radiologicznej w celu wykluczenia zmian pierwotnych [62]. W przypadku podejrzenia objawowej martwicy popromiennej po radioterapii leczeniem z wyboru jest również leczenie neurochirurgiczne. Rolę w kwalifikacji do zabiegu operacyjnego odgrywa histopatologia zmiany pierwotnej. Nie stosuje się leczenia chirurgicznego w przypadku przerzutów raka drobnokomórkowego płuc, guzów zarodkowych oraz chłoniaków i białaczek. Leczeniem z wyboru w przypadku tych promienioczułych nowotworów jest radioterapia. Napromienianie zamiast operacji stosuje się również w przypadku lokalizacji zmian metastatycznych uniemożliwiających resekcję np. w pniu mózgu [63]. Dyskusyjnym pozostaje napromienianie łoży po usuniętych zmianach przerzutowych. Podejmowano również próby leczenia chirurgicznego mnogich zmian metastatycznych w OUN. Udowodniono, że w wybranej grupie pacjentów z jednym lub dwoma, trzema przerzutami do mózgu, kontrolowanej chorobie pozaczaszkowej, przy spodziewanej długości życia >3 miesięcy oraz z dobrym stanem sprawności przeżycie chorych i skuteczność leczenia chirurgicznego jest porównywalna [64]. Przy kwalifikacji pacjenta do leczenia należy zawsze

uwzględnić potencjalne ryzyko zabiegu, obecność chorób towarzyszących i zaawansowanie choroby nowotworowej.

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są zazwyczaj dobrze odgraniczone od otaczającej tkanki mózgowej. Jeżeli to możliwe należy zawsze dążyć do usunięcia całej masy guza, gdyż poprawia to wyniki leczenia i zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego o ok. 20% [65]. Aby zmniejszyć ryzyko uszkodzenia struktur mózgu stosuje się nowoczesne techniki obrazowania takie jak przedoperacyjny magnetyczny rezonans funkcjonalny, neuronawigację śródoperacyjną oraz mapowanie kory mózgu. Istnieje również możliwość przeprowadzenia zabiegu z wybudzeniem śródoperacyjnym. Pozwala to zmniejszyć ryzyko okołoperacyjne, poprawić jakość życia chorych [66]. W niektórych przypadkach o wątpliwych granicach guza uzasadnionym jest używanie fluorescencji z użyciem 5-ALA dla lepszego uwidocznienia zmian metastatycznych [67].

2.5.2 Leczenie systemowe

Pierwsze doniesienia o systemowym leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego pochodzą z 1952 r. Badanie polegało na podaniu pochodnych gazu musztardowego do tętnicy szyjnej z oceną toksyczności i skuteczności tego typu terapii [68]. Od tego czasu podaż chemioterapeutyków opierała się jedynie o nierandomizowane badania kliniczne, pojedyncze opisy przypadków i zarezerwowana była jedynie dla leczenia paliatywnego. Większą ilość analiz opublikowano dopiero po 1990 r., po wprowadzeniu do użycia leków przełamujących barierę krew-mózg [69].

Rola chemioterapii we współczesnym leczeniu przerzutów do OUN jest nadal ograniczona. Ma to związek z istniejącą fizjologicznie barierą krew-mózg znacznie zmniejszającą penetrację leków do ośrodkowego układu nerwowego. Skuteczność chemioterapii zależna jest od stężenia leku w docelowej zmianie nowotworowej. Bariera krew-mózg stwarza kilka przeszkód. Przez jej powierzchnię przechodzą tylko małe cząsteczki (<150 kDa). Ponadto bariera zapobiega przenikaniu cząstek hydrofilowych, zjonizowanych lub związanych z białkami, a na jej powierzchni zlokalizowanych jest wiele transporterów błonowych odpowiedzialnych za usuwanie niepożądanych cząstek [70,71,72]. Uniemożliwia to odpowiednią koncentrację cząsteczek leku i zmniejsza skuteczność chemioterapii w przerzutach do mózgu [73].

Kolejnym problemem jest heterogeniczność molekularna ognisk przerzutowych. U ok. 53% pacjentów w ogniskach przerzutowych w OUN dochodzi do zmian genetycznych lub epigenetycznych w porównaniu z ogniskiem pierwotnym [74]. Ma to istotne znaczenie kliniczne, skutkować może zmniejszoną skutecznością stosowanej chemioterapii [75,76,77].

Pacjent z nasilonymi objawami neurologicznymi, z niedowładami, wymagający pomocy przy codziennych czynnościach, nie spełnia kryteriów włączenia chemioterapii. Konieczność podaży leków w kilku cyklach oraz dojazdów często przerasta możliwości logistyczne pacjenta i jego rodziny.

Leczenie systemowe w przerzutach niedrobnokomórkowego raka płuc

Przerzuty do mózgowia w aż 40% wywodzą się z ogniska pierwotnego w płucach [78]. Stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pod kątem histopatologii i genetyki. Ok. 10% pacjentów z rakiem płuca posiada mutację genu EGFR, 5% translokację genu ALK, sporadycznie mutację w genach BRAF i ROS1 [79,80]. Daje to możliwości personalizacji chemioterapii u niektórych chorych. Przy braku możliwości zastosowania terapii celowanej leczeniem z wyboru pozostaje chemioterapia standardowa lub badania kliniczne z użyciem immunoterapii.

W chemioterapii standardowej wykorzystuje się przede wszystkim cisplatynę, pemetreksed, winorelbinę oraz paklitaxel w różnych kombinacjach. Przeprowadzone badania II i III fazy nie udowodniły przewagi jednego schematu w połączeniu z napromienianiem całego mózgu. Wszystkie cechowały się podobnymi wynikami przeżycia całkowitego, odpowiedzią ognisk przerzutowych oraz czasem do progresji miejscowej. Nie udowodniono również optymalnego sekwencjonowania chemioterapii i WBRT. Odpowiedzi miejscowe ognisk przerzutowych były porównywalne z analizowanymi odpowiedziami przerzutów pozaczaszkowych i wynosiły 27-42 % [81,82,83,84].

Terapie celowane, w przypadku raka płuca przede wszystkim inhibitory EGFR (erlotynib, gefitinib, osimertinib) oraz kinazy ALK (crizotinib, ceritinib, alektinib, brigatynib), wykorzystują specyficzne dla danego nowotworu cele molekularne. W badaniu II fazy z wykorzystaniem erlotynibu w skojarzeniu z WBRT uzyskano odpowiedzi w 86% przypadków, a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11.2 miesiąca [85] Wykazano również zwiększoną penetrację do OUN i skuteczność inhibitorów EGFR nowej generacji np. osimertynibu [86], który wykazuje aktywność i wysoki odsetek kontroli miejscowej nawet w ogniskach leczonych wcześniej

inhibitorami EGFR starej generacji [87]. Crizotynib, inhibitor kinazy ALK starej generacji, wykazuje niewielką penetrację do OUN [88], choć niektóre badania retrospektywne wykazują kontrolę miejscową w mózgowiu na poziomie ok. 65% w okresie 12 tygodni [89]. Bardziej obiecujące wydaje się być zastosowanie inhibitorów ALK nowej generacji. Badanie kliniczne z zastosowaniem alektinibu u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego leczonych uprzednio crizotynibem wykazało 52% odpowiedzi ognisk przerzutowych w OUN [90].

Obiecującym krokiem w przyszłość onkologii, także leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, wydaje się być zastosowanie immunoterapii. Wyniki prowadzonych badań wydają się obiecujące. Analiza zastosowania humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (anty-PD-1) nivolumabu w grupie 409 pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do OUN wykazało kontrolę miejscową ognisk u 39 % chorych [91]. Wiele badań z zastosowaniem leków immunomodulujących jest w toku.

Leczenie systemowe w przerzutach drobnokomórkowego raka płuc

Rak drobnokomórkowy odpowiada za ok. 20 % wszystkich nowotworów płuc [92]. Szacuje się, że u ok. połowy pacjentów z tym rozpoznaniem rozwiną się w trakcie trwania choroby przerzuty do mózgu [93]. Pomimo dużej wrażliwości na chemioterapię raka drobnokomórkowego, zastosowanie tego typu leczenia w przerzutach do OUN jest ograniczone. Zasadniczą rolę odgrywa radioterapia. Retrospektywne badania z wykorzystaniem adjuwantu w postaci doksorubicyny, winkrystyny oraz cyklofosfamidu dodanych do napromieniania całego mózgu nie udowodniły korzyści w postaci lepszej kontroli przerzutów do OUN oraz przeżycia całkowitego względem samego WBRT [94]. Zastosowanie innych chemioterapeutyków, takich jak cisplatyna, karboplatyna, irinotekan i winkrystyna w różnych kombinacjach, choć cechowały się dużą odpowiedzią miejscową (40-85%) nie powodowały wydłużenia przeżycia całkowitego względem napromieniania całego mózgu [95,96,97]. Małe randomizowane badanie wykazało możliwe zwiększenie odpowiedzi ognisk przerzutowych w mózgu poprzez dodanie do WBRT temozolomidu, jednak nie miało to dużego wpływu na wydłużenie przeżycia [97]. Wydaje się, że mała skuteczność chemioterapii w SCLC z przerzutami do mózgu ma związek z barierą krew – mózg, która uniemożliwia odpowiednią dystrybucję leków. Standardem leczenia przerzutów do OUN w raku drobnokomórkowym

wydaje się nadal radioterapia, choć w dobie jej rozwoju WBRT często zastępowane jest radiochirurgią lub radioterapią stereotaktyczną. Kombinacja radiochirurgii oraz chemioterapii jak również immunoterapia pozostają w fazie badań przedklinicznych i klinicznych.

Leczenie systemowe w przerzutach raka piersi

Rak piersi jest drugim najczęstszym ogniskiem pierwotnym dla przerzutów do mózgu. Ryzyko wystąpienia zmian metastatycznych, przeżycie oraz podatność na terapię zależna jest od typu nowotworu. Rak piersi potrójnie ujemny (bez receptorów hormonalnych i HER-2) oraz występowanie mutacji w genie BRCA1 w dużym stopniu predysponują do wystąpienia zmian metastatycznych z mózgowiu [27,28] oraz wiążą się z krótszym przeżyciem i dużym ryzykiem progresji pomimo leczenia [98]. Genetyczna i immunohistochemiczna charakterystyka guza decydują nie tylko o rokowaniu, ale i o doborze odpowiedniego leczenia systemowego.

a) Rak z obecnością receptorów hormonalnych

Nowotwory luminalne, czyli takie w których stwierdzono obecność receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych, charakteryzują się mniejszym ryzykiem rozwoju przerzutów do mózgu [99]. Choć badania nie są jednoznaczne to wydaje się, że stosowanie leków z grupy inhibitorów aromatazy lub anty – estrogenowych może indukować odpowiedź ze strony zmian metastatycznych w OUN [99,100]. Leczenie anty-hormonalne jest zazwyczaj wprowadzane na wcześniejszych etapach. Powinno być kontynuowane przy wykryciu przerzutów do OUN I może towarzyszyć wprowadzanej chemioterapii.

b) Rak potrójnie ujemny

Rak potrójnie ujemny jest najgorzej rokującym rakiem piersi. W przypadku przerzutów do mózgowia nie możemy opierać terapii na lekach anty-hormonalnych ani celowanych. Jediną dostępną opcją leczenia systemowego jest chemioterapia. Ograniczeniem pozostaje bariera krew – mózg i dystrybucja substancji aktywnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki badania z zastosowaniem Temozolomidu w połączeniu z Cisplatiną pozwoliły uzyskać u połowy pacjentów z grupy badanej częściową odpowiedź zmian przerzutowych (ok. 40%), samodzielne zastosowanie Temozolomidu nie było skuteczne w drugiej grupie chorych [101].

c) Rak HER2-dodatni

Ludzki czynnik wzrostu naskórka 2 (HER2) jest transbłonowym receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej, który indukuje wzrost i różnicowanie komórek [102]. Jego nadekspresja występuje nawet w 30% przypadków nowotworów piersi [103]. Wiąże się to z mniejszą wrażliwością na stosowane schematy chemioterapii, co skutkowało gorszym przeżyciem całkowitym tej grupy chorych [104]. Przełomem okazało się odkrycie leków oddziałujących na receptor HER2.

Trastuzumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi HER2. Choć lek ten wykazuje słabą penetrację przez barierę krew mózg to zastosowanie wcześniejszej radioterapii OUN zwiększa znacznie stężenie leku w tkance mózgowej [105]. Retrospektywne badania wykazują, że zastosowanie trastuzumabu u pacjentów z przerzutami do mózgu wydłuża przeżycie całkowite, lecz nie wpływa na kontrolę ognisk przerzutowych w OUN [106]. Pertuzumab, drugie przeciwciało monoklonalne anty – HER2, stosowane jest w skojarzeniu z docetakselem oraz trastuzumabem w zaawansowanym raku piersi. Badania wykazują zmniejszenie częstości zmian metastatycznych w mózgowiu w grupie leczonych tym schematem [107].

Grupą leków stosowaną u pacjentów HER2 dodatnich są również inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI). W przeprowadzonych badaniach II fazy leki z tej grupy (lapatinib, neratinib) cechowały się odsetkiem odpowiedzi ze strony zmian przerzutowych w OUN 6-8 % [108,109]. Obiecujące wydają się doniesienia z zastosowania nowych reprezentantów grupy TKI: tesevatinibu i tucatinibu. W randomizowanym badaniu z wykorzystaniem połączenia tucatinibu, kapacytabiny i trastuzumabu u pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi i przerzutami do mózgu wykazało spadek ryzyka progresji wewnątrzczaszkowej o 68% oraz wzrost przeżycia całkowitego z 12 miesięcy w grupie kontrolnej do 18.1 miesiąca w grupie z zastosowanym schematem [110].

Leczenie systemowe w przerzutach czerniaka

Czerniak należy do grupy nowotworów opornych na działanie cytostatyków. Podejmowano jednak próby stosowania chemioterapii u chorych z przerzutami czerniaka do OUN. Pomimo stosowania leków o dobrej penetracji przez barierę krew mózg (temozolomid, lomustyna, fotemustyna) nie udało się uzyskać dobrych rezultatów. Odpowiedź odnotowywano u ok. 7% pacjentów, bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite i przy dużej

toksyczności [111,112].

Przełomem okazało się zastosowanie w leczeniu inhibitorów BRAF (vemurafenib, dabrafenib) oraz inhibitorów MEK (cobimetinib, trametinib). Zastosowanie dabrafenibu w grupie chorych z przerzutami do mózgu w badaniu II fazy wiązało się z odpowiedzią zmian metastatycznych w ok. 39% przy wariancie mutacji BRAF V600E [113]. W innym wieloośrodkowym badaniu II fazy z wykorzystaniem połączenia dabrafenibu i trametinibu uzyskano odpowiedź wewnątrzczaszkową u ponad 50% chorych [114].

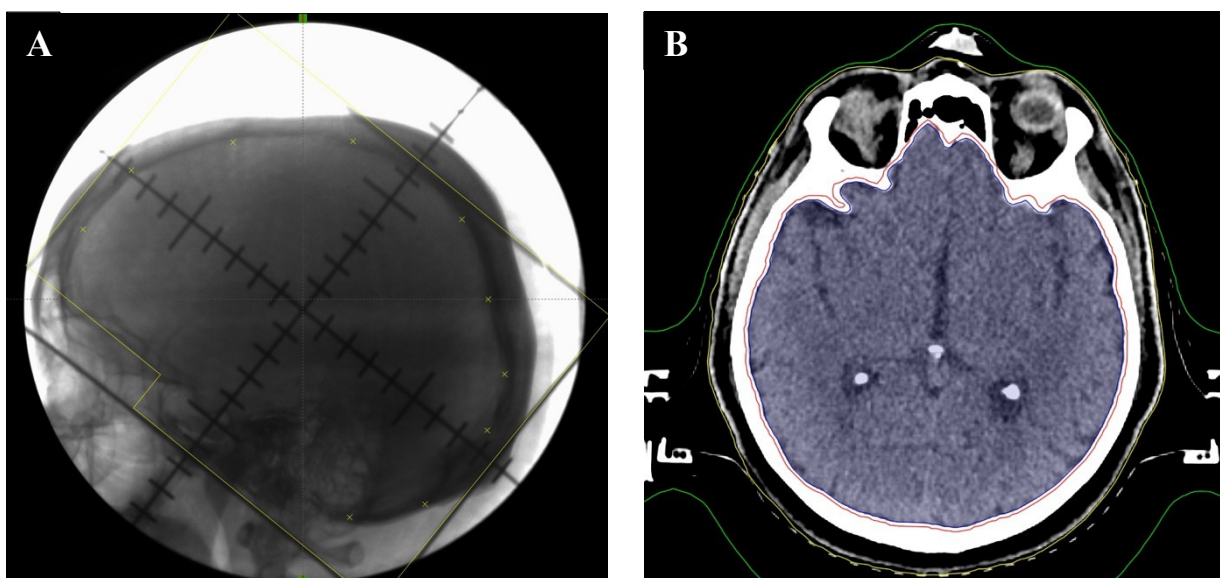
Badania wykazują skuteczność w terapii przerzutów czerniaka do OUN ipilimumabu – ludzkiego przeciwciała monoklonalnego blokującego antygen CTLA-4 limfocytów. Połączenie ipilimumabu i fotemustyny wiązało się z odpowiedzią lub stabilizacją u 75% chorych i przeżyciem 3 -letnim ok. 28% [115].

2.5.3 Radioterapia

Pierwsze wzmianki o radioterapii całego mózgowia (WBRT) stosowanej w leczeniu przerzutów pojawiły się już w 1931 r. [116]. Po 1950 r. metoda została uznana za standard postępowania w przypadku przerzutów do OUN i cieszyła się dużą popularnością w związku z względną skutecznością, łatwością planowania, dostępnością i niskim kosztem przeprowadzenia zabiegu [117]. WBRT w swoich początkach miało zastosowanie paliatywne, wspomagające w kontroli objawów neurologicznych. Pomimo tego, częściową odpowiedź ognisk obserwowano u ok. 60 % chorych [118]. W niektórych analizach zastosowanie WBRT zwiększało medianę przeżycia chorych z 3 do 6 miesięcy [119,120]. Lepsze wyniki osiągnęto kojarząc napromienianie całego mózgu z zabiegiem operacyjnym. Randomizowane badanie przeprowadzone w Holandii na grupie 63 chorych wykazało wzrost mediany przeżycia w grupie operowanej z dodaniem WBRT po zabiegu względem grupy z samym WBRT (10 miesięcy vs 6 miesięcy) [121]. Dodanie napromieniania całego mózgowia w przypadku pojedynczego przerzutu usuniętego chirurgicznie zmniejszało istotnie ryzyko wznowy miejscowej w loży, w niektórych badaniach nawet o ok. 35% [122]. Obecnie kontrowersyjne jest stosowanie WBRT jako adjuwantu do radiochirurgii przerzutów do mózgu i postępowanie takie nie znajduje odzwierciedlenia w wytycznych.

W piśmiennictwie dawki stosowane w napromienianiu całego mózgowia mieszczą się zazwyczaj w zakresie od 20 Gy do 40 Gy a cały okres leczenia trwa od 5 do 15 dni. Obecnym

standardem jest stosowanie 20 Gy w 5 frakcjach (5 dni leczenia) lub 30 Gy w 10 frakcjach (10 dni leczenia). W związku z ograniczonym zastosowaniem WBRT dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym (ECOG 3-4) preferuje się krótszy schemat. Historycznie planowanie bazowało na technice dwuwymiarowej (2D), w której stosowano dwa naprzeciwległe pola promieniowania w oparciu o zdjęcia rentgenowskie czaszki pacjenta. Wskutek rozwoju radioterapii planowanie 2D zostało zastąpione planowaniem trójwymiarowym (3D), w której geometria wiązek promieniowania ustalana jest w oparciu o badanie tomografii komputerowej głowy (Rycina 3.) Pacjent w trakcie leczenia unieruchamiany jest maską termoplastyczną w celu ograniczenia ruchomości.



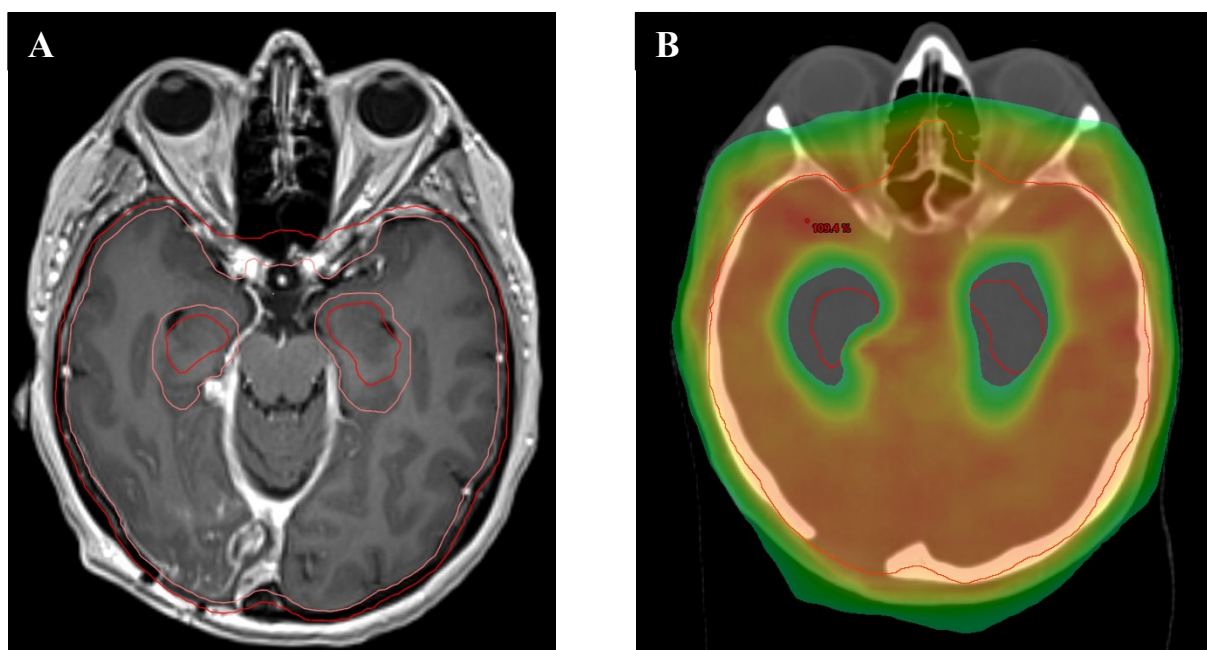
Rycina 3. Planowanie WBRT dwuwymiarowe (2D) w oparciu o konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie (A) oraz trójwymiarowe (3D) w oparciu o obraz tomografii komputerowej (B); ryciny własne.

W świetle wydłużającego się czasu przeżycia wynikającego ze skuteczniejszego leczenia systemowego, celowanego i chirurgicznego istotne okazały się powikłania leczenia przerzutów do mózgu. Kilka randomizowanych badań klinicznych wykazało znaczące pogorszenie się pamięci (szczególnie epizodycznej), funkcji poznawczych oraz procesów uczenia u chorych poddanych WBRT [123, 124]. W chwili obecnej rola napromieniania całego mózgu jest marginalna. Badanie porównujące zastosowanie intensywnej opieki paliatywnej z lub bez

napromieniania całego mózgu nie wykazało różnic w kontroli objawów neurologicznych oraz przeżyciu pacjentów [125].

Napromienianie całego mózgu z ochroną hipokampa (HA-WBRT)

Alternatywą dla napromieniania całego mózgu, szczególnie u chorych nie kwalifikujących się do radiochirurgii i radioterapii stereotaktycznej przerzutów do OUN, jest tzw. napromienianie z ochroną hipokampa (HA-WBRT). Technika pozwala u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z większą ilością przerzutów zmniejszyć ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych i zaburzeń pamięci. Zaobserwowano, że tworzenie pamięci powiązane jest z aktywnością komórek macierzystych zakrętu zębatego hipokampa [126]. Przeprowadzone badania sugerują, że nawet niewielkie dawki promieniowania mogą uszkadzać tego typu komórki i prowadzić do zaburzeń pamięci krótkotrwałej, a stopień uszkodzenia zależy od dawki [127]. Zastosowanie technik modulacji intensywności dawki (IMRT) pozwoliło na opracowanie techniki napromieniania oszczędzające struktury hipokampa. Przykładowe skany z planowania leczenia HA-WBRT przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Przykład konturowania mózgowia do procedury HA-WBRT (A) oraz przykładowy rozkład dawek, uwagę zwracają okolice hipokampa ochronione przed wysoką dawką promieniowania dzięki technice IMRT(B); ryciny własne

Przeprowadzone badanie III fazy porównujące zastosowanie WBRT i HA-WBRT w połączeniu z memantyną wykazało znamienne mniejsze pogorszenie funkcji poznawczych po 4 miesiącach od leczenia w przypadku HA-WBRT (23,3% vs 40,4%) oraz mniejsze problemy z uczeniem się oraz zaburzeniami pamięci po 6 miesiącach (odpowiednio 11,5% vs 24,7% oraz 16,4% vs 33,3%) [128].

Standardowe dawki stosowane w HA-WBRT to 30 Gy w 10 frakcjach lub 37,5 Gy w 15 frakcjach. Struktury hipokampa powinny zostać ocenione w badaniu rezonansu magnetycznego, przerzuty powinny znajdować się w odległości co najmniej 5 mm od nich. W przypadku stosowania HA-WBRT zalecenia obejmują adjuwant w postaci memantyny (antagonista receptora NMDA stosowany np. w chorobie Alzheimerera w celu poprawy funkcji poznawczych) w dawce 10-20 mg na dobę.

Radiochirurgia (SRS)

Radiochirurgia (SRS) zrewolucjonizowała leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Za twórcę metody uważa się Larsa Laksella, który w latach 60 – tych XX wieku wprowadził do użytku pierwszy aparat GammaKnife i stworzoną przez siebie ramę stereotaktyczną (Zdjęcie 2). Aparat zawierał pierwotnie 179 źródeł kobaltu (Co-60) ułożonych w formie sferycznej. Pierwszy zabieg z użyciem GammaKnife przeprowadzono w 1967 r. w Sztokholmie [129].

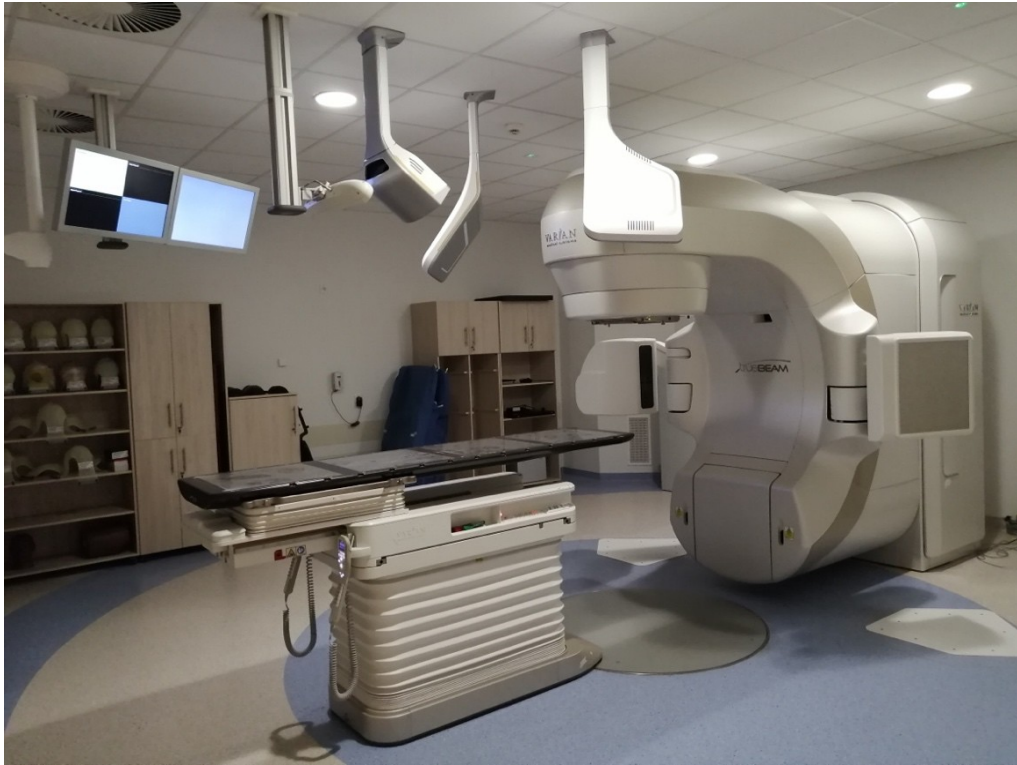


Zdjęcie 2. Pierwszy aparat GammaKnife oraz twórca aparatu Lars Leksell przygotowujący pacjenta do zabiegu – pierwsza w historii radiochirurgia nerwiaka nerwu słuchowego, Sztokholm, 1968 r. [130]

Radiochirurgia pozwala na precyzyjne, bardzo konformalne napromienianie zmian z użyciem wysokiej dawki promieniowania i przy minimalnej toksyczności dla tkanek otaczających. Dzięki tej metodzie możliwe jest napromienianie guzów zlokalizowanych w strukturach będących poza zasięgiem konwencjonalnej chirurgii jak np. pień mózgu czy struktury głębokie mózgu. Dystrybucja wysokich dawek promieniowania w guzie prowadzi do zaburzeń struktury DNA, okluzji naczyń co skutkuje zahamowaniem wzrostu komórek nowotworowych oraz ich apoptozą lub martwicą. Równie istotny wydaje się również efekt immunologiczny tzw. abskopalny, który mobilizuje układ odpornościowy do niszczenia komórek nowotworowych [131,132]

Współcześnie dostępnych jest kilka typów aparatów terapeutycznych do radiochirurgii wewnątrzczaszkowej. Pierwszy to wspomniany wcześniej GammaKnife, współcześnie zawierający 192 źródła Co-60 rozmieszczone sferycznie. Aparat umożliwia napromienianie z bardzo dużą precyzją zmian wewnątrzczaszkowych. Drugim typem urządzeń są przyspieszacze liniowe (Zdjęcie 3). Zasada ich działania opiera się na generowaniu wiązki promieniowania pod różnymi kątami. Wiązki promieniowania modelowane są przez różnego

rodzaju kolimatory. Nowocześniejszym narzędziem do radiochirurgii jest CyberKnife. Urządzenie to jest niewielkim przyspieszaczem liniowym zlokalizowanym na ramieniu robota o sześciu stopniach swobody generującym wąskie wiązki promieniowania. W ostatnim czasie pojawił się nowy model przyspieszacza liniowego opartego na technologii żyroskopowej, odznaczający się własnymi osłonami radiologicznymi – ZAP-X (Zdjęcie 4).



Zdjęcie 3. Przyspieszacz liniowy marki Varian typu TrueBeam wyposażony w system monitorowania położenia ExacTrac marki BrainLab przystosowany do realizacji radiochirurgii, aparat na wyposażeniu Centrum Onkologii w Bydgoszczy; rycina własna

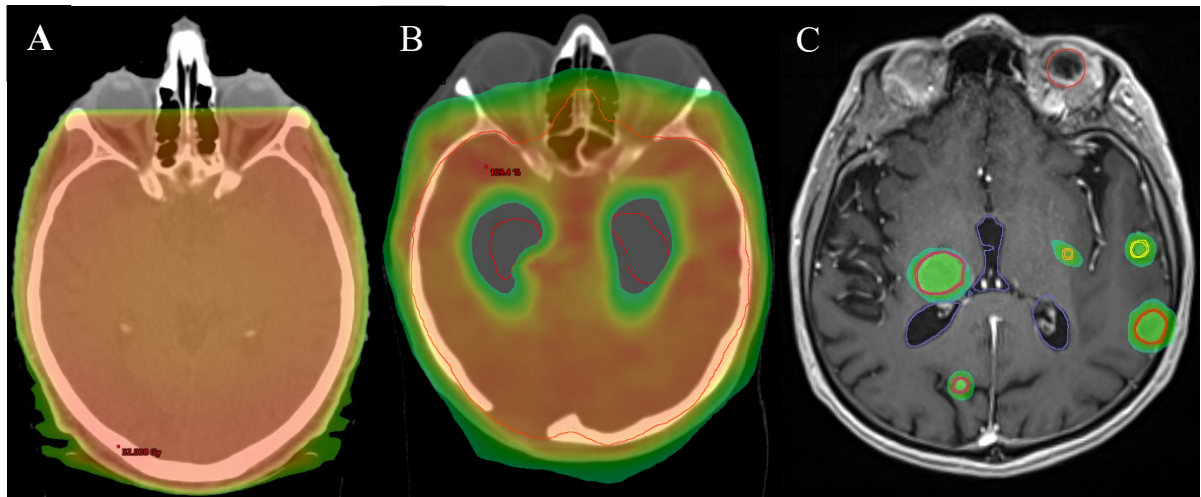


Zdjęcie 4. Nowoczesny przyspieszacz liniowy ZAP-X oparty o technologię żyroskopową [133]. Posiadanie własnych osłon radiologicznych znosi wymóg lokalizowania aparatu w specjalnych pomieszczeniach.

W roku 2017 w Centrum Onkologii w Bydgoszczy leczono 5311 pacjentów radioterapią z tego u 50 pacjentów zastosowano metodę radiochirurgii (poniżej 1%), a w 2018 roku ogółem radioterapią leczono 5638 pacjentów, a metodę radiochirurgii stosowano u 281 pacjentów (5%), natomiast w roku 2019 ogółem radioterapią leczono 5351 pacjentów, a metodę radiochirurgii zastosowano u 530 pacjentów (10%). Dowodzi to, że intensywny rozwój radiochirurgii dotyczy nie tylko świata, ale również naszego kraju.

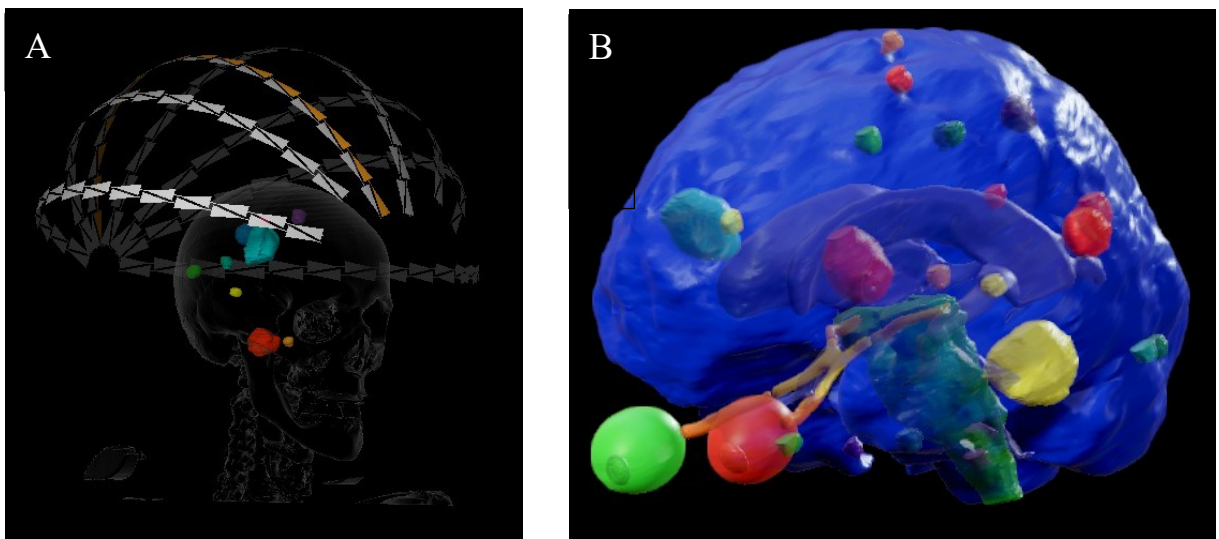
Radiochirurgia staje się obecnie podstawową metodą leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Wskazania obejmują zarówno napromienianie pojedynczych zmian metastatycznych jak i mnogich oraz łoży po usuniętych guzach. Metoda jest odpowiedzią na potrzebę zmniejszenia powikłań po napromienianiu całego mózgu (WBRT). Na rycinie 5 przedstawiono przykładowy rozkład dawek promieniowania w różnych technikach radioterapii ośrodkowego układu nerwowego. Badanie na grupie 213 pacjentów z 1-3 przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego porównujące SRS oraz SRS z adjuwantowym WBRT wykazało mniejszy o ok. 30% odsetek zaburzeń kognitywnych w grupie leczonych tylko SRS przy braku wpływu na przeżycie [8]. W dobie dłuższego przeżycia pacjentów, skutecznego leczenia systemowego i konieczności większej uwagi dla sprawności chorych radiochirurgia jest często wybieraną metodą w leczeniu także 5-15 przerzutów do

OUN [134,135]. W wieloośrodkowym prospektywnym badaniu zaobserwowano również, że nie ma różnic w toksyczności oraz przeżyciu chorych leczonych z powodu 2-4 oraz 5-10 przerzutów do mózgu [136]. Ważnym aspektem radiochirurgii w porównaniu z WBRT jest również potencjalny czas jej trwania. W dużej części przypadków leczenie SRS opiera się na pojedynczym zabiegu, nie wymaga hospitalizacji oraz konieczności przerywania leczenia systemowego.



Rycina 5. Rozkład dawek promieniowania w poszczególnych metodach radioterapii; A – WBRT, całe mózgowie objęte wysoką dawką; B – HA-WBRT, całe mózgowie objęte wysoką dawką z wyjątkiem struktur hipokampa; C – SRS, wysoka dawka tylko w obszarze ognisk przerzutowych, maksymalna ochrona pozostałych struktur mózgu. Ryciny własne

Dynamiczny rozwój radiochirurgii, rosnąca liczba pacjentów wymusiła poszukiwanie sposobu maksymalnego skrócenia czasu leczenia. Technika wielołukowa (Dynamic Conformal Arcs -DCA) z wykorzystaniem pojedynczego izocentrum (single isocenter multi-target- SIMT) pozwala na leczenie dużej ilości zmian w krótkim czasie. Napromienienie 10 przerzutów zajmuje ok. 20 minut. Leczenie odbywa się na akceleratorach typu LINAC z wykorzystaniem unieruchomienia maską stereotaktyczną [137,138]. W Centrum Onkologii w Bydgoszczy do planowania leczenia używany jest system planowania Brainlab Elements. Na rycinie 6 przedstawiono schematyczny układ łuków podczas planowania leczenia oraz wizualizację 3D leczonych przerzutów.



Rycina 6. Wizualizacja łuków podczas planowania w systemie Brianlab Element (A) – technika DCA z wykorzystaniem jednego izocentrum (SIMT) oraz trójwymiarowa wizualizacja rozmieszczenia ognisk przersutowych w mózgu (B); ryciny własne

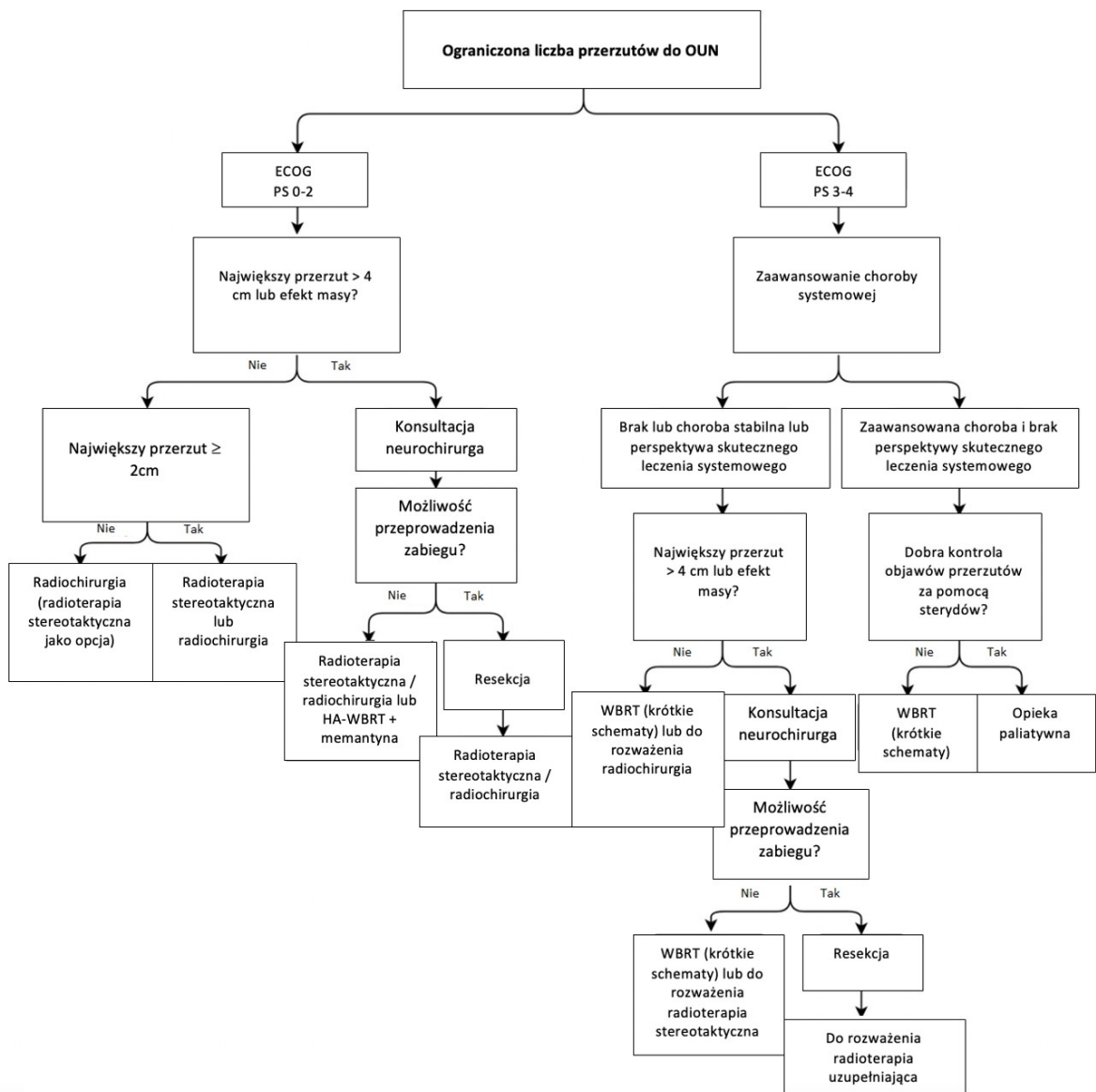
Dobór dawki zależny jest od wielkości zmiany, jej lokalizacji, ilości przersutów, odległości pomiędzy guzami oraz niektórych parametrów fizycznych takich jak np. V12. Najczęściej stosowane są dawki w zakresie 16-22 Gy w 1 frakcji. W przypadku zmian większych lub znajdujących się blisko narządów krytycznych stosuje się dawki 24-27 Gy w 3 frakcjach lub 25-30 Gy w 5 frakcjach.

2.5.4 Aktualne wytyczne leczenie przersutów do OUN

Leczenie przersutów do ośrodkowego układu nerwowego wymaga ścisłej współpracy specjalistów radioterapii onkologicznej, neurochirurgii i onkologii klinicznej. Powinno być zgodne z aktualną wiedzą medyczną. W maju 2022 roku Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (ASTRO) opublikowało szczegółowe wytyczne interdyscyplinarnego leczenia przersutów do OUN. Wpasowują się one idealnie w trend dynamicznego rozwoju radiochirurgii, radioterapii stereotaktycznej, nowych technik neurochirurgicznych oraz spersonalizowanego leczenia systemowego. Poniższe zasady postępowania bazują na przytoczonych wytycznych ASTRO [139].

Leczenie w przypadku ograniczonej ilości przerzutów do OUN

Leczenie pacjentów uzależnione jest od ich stanu ogólnego. Chorzy w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-2), z przerzutami o największym wymiarze poniżej 4 cm, bez efektu masy powinni być kwalifikowani do radioterapii. Wybór frakcjonowania uzależniony jest od wielkości największego ogniska: jedna frakcja dla przerzutów o największym wymiarze mniejszym niż 2 cm, kilka frakcji (najczęściej 3 lub 5) dla wymiarów większych lub równych 2 cm. Chory z dużymi przerzutami (co najmniej jeden w wymiarze 4 cm i więcej) lub z efektem masy powinni być poddani ocenie neurochirurgicznej. W przypadku gdy chory kwalifikuje się do resekcji zmiany należy przeprowadzić leczenie operacyjne i uzupełniającą radioterapię na obszar łoży. Gdy pacjent nie kwalifikuje się do zabiegu należy rozważyć radioterapię stereotaktyczną lub inne sposoby frakcjonowania (w zależności od stanu chorego i wielkości guza). U chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 3-4) należy ocenić stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Przy braku innych przerzutów odległych lub chorobie stabilnej oraz u chorych z perspektywą skutecznego leczenia systemowego należy dążyć do kontroli ognisk przerzutowych w OUN. Chory z dużymi przerzutami (co najmniej jeden w wymiarze 4 cm i więcej) lub z efektem masy powinni być poddani ocenie neurochirurgicznej. W przypadku gdy chory kwalifikuje się do resekcji zmiany należy przeprowadzić leczenie operacyjne i rozważyć uzupełniającą radioterapię na obszar łoży. Gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe i w przypadku mniejszych zmian przerzutowych należy rozważyć radioterapię całego mózgowia. W wybranych przypadkach można rozważyć radioterapię stereotaktyczną. Pacjenci w złym stanie ogólnym, zaawansowaną chorobą pozaczaszkową i bez perspektyw skutecznego leczenia systemowego powinni zostać ocenieni pod kątem kontroli objawów. W przypadku dobrej kontroli za pomocą środków farmakologicznych chorzy powinni być poddani opiece paliatywnej. U pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów można rozważyć radioterapię całego mózgowia. Postępowanie w przypadku ograniczonej liczby przerzutów do OUN przedstawiono na Rycinie 7.

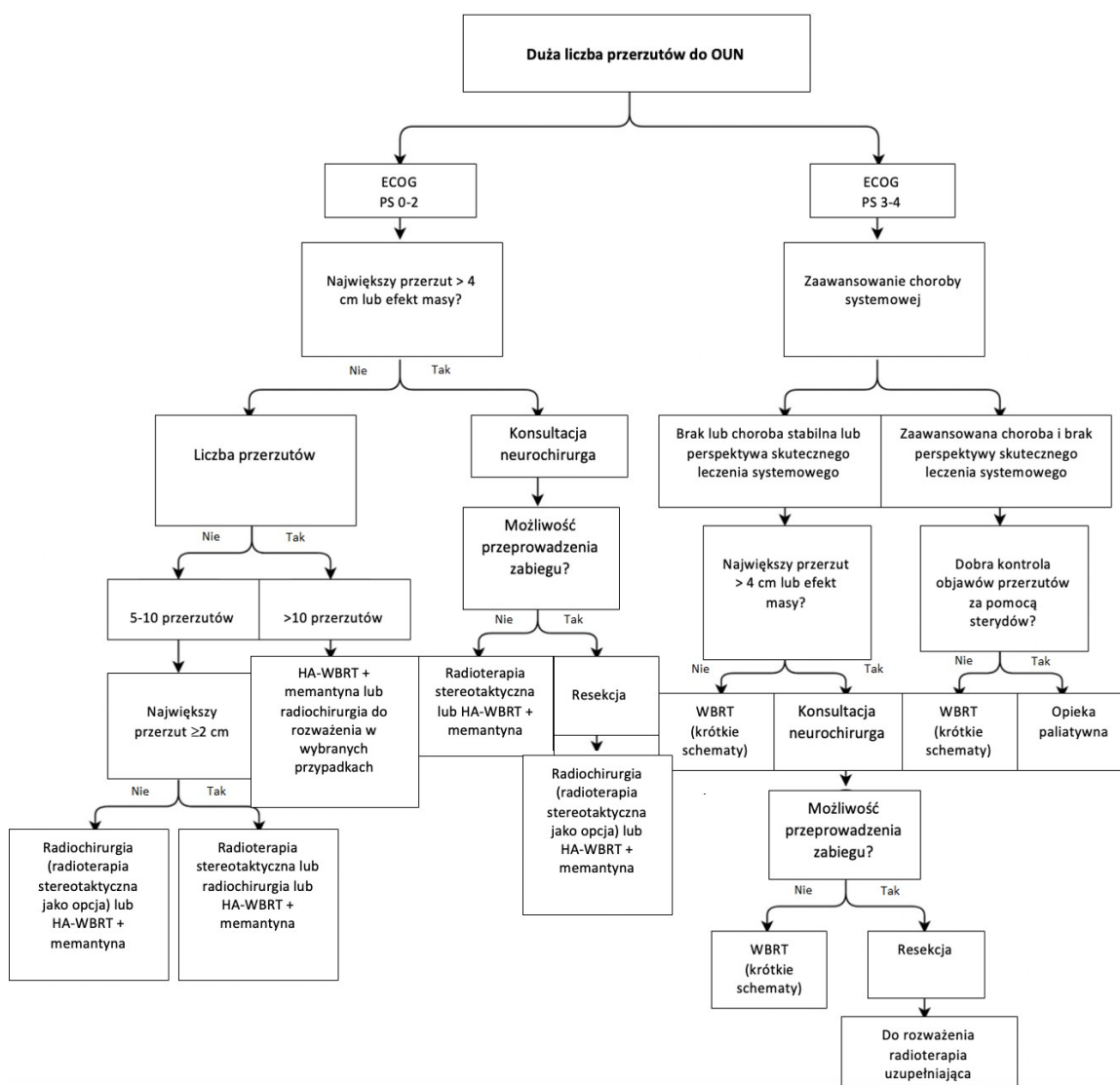


Rycina 7. Schemat postępowania w przypadku ograniczonej liczby przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego na podstawie wytycznych ASTRO [139]. ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, WBRT – radioterapia całego mózgowia, HA-WBRT – radioterapia całego mózgowia z ochroną hipokampa

Leczenie w przypadku dużej ilości zmian przerzutowych w OUN

Leczenie pacjentów uzależnione jest od ich stanu ogólnego. Chorzy w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0-2) z przerzutami o największym wymiarze poniżej 4 cm, bez efektu masy powinni być kwalifikowani do radioterapii. Rodzaj leczenia uzależniony jest od ilości przerzutów. Pacjenci z liczą przerzutów od 5 do 10 powinni być kwalifikowani do radiochirurgii lub radioterapii stereotaktycznej. Wybór frakcjonowania uzależniony jest od wielkości największego ogniska: jedna frakcja dla przerzutów o największym wymiarze mniejszym niż 2 cm, kilka frakcji (najczęściej 3 lub 5) dla wymiarów większych lub równych 2 cm. Alternatywną dla radiochirurgii i radioterapii stereotaktycznej jest radioterapia z ochroną hipokampa w połączeniu z memantyną. Pacjenci z ilością zmian przerzutowych powyżej 10 powinni być kwalifikowani do radioterapii całego mózgowia z ochroną hipokampa; w wybranych przypadkach (bardzo dobry stan ogólny, perspektywa skutecznego leczenia systemowego, przerzuty w hipokampie itp.) można u takich pacjentów rozważyć radiochirurgię lub radioterapię stereotaktyczną. Chorzy z dużymi przerzutami (co najmniej jeden w wymiarze 4 cm i więcej) lub z efektem masy powinni być poddani ocenie neurochirurgicznej. W przypadku gdy chory kwalifikuje się do resekcji należy przeprowadzić leczenie operacyjne i uzupełniającą radioterapię na obszar łoży. Gdy pacjent nie kwalifikuje się do zabiegu należy rozważyć radioterapię stereotaktyczną lub radioterapię całego mózgowia z ochroną hipokampa. U chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 3-4) należy ocenić stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Przy braku innych przerzutów odległych lub chorobie stabilnej oraz u chorych z perspektywą skutecznego leczenia systemowego należy dążyć do kontroli ognisk przerzutowych w OUN. Chorzy z dużymi przerzutami (co najmniej jeden w wymiarze 4 cm i więcej) lub z efektem masy powinni być poddani ocenie neurochirurgicznej. W przypadku gdy chory kwalifikuje się do resekcji zmiany należy przeprowadzić leczenie operacyjne i rozważyć uzupełniającą radioterapię na obszar łoży. Gdy leczenie operacyjne nie jest możliwe i w przypadku mniejszych zmian przerzutowych należy rozważyć radioterapię całego mózgowia. Pacjenci w złym stanie ogólnym, zaawansowaną chorobą pozaczaszkową i bez perspektyw skutecznego leczenia systemowego powinni zostać ocenieni pod kątem kontroli objawów. W przypadku dobrej kontroli za pomocą środków farmakologicznych chorzy powinni być poddani opiece paliatywnej. U pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów można rozważyć radioterapię całego mózgowia.

Postępowanie w przypadku ograniczonej liczby przerzutów do OUN przedstawiono na Rycinie 8.



Rycina 8. Schemat postępowania w przypadku dużej liczby przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego na podstawie wytycznych ASTRO [139]. ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, WBRT – radioterapia całego mózgowia, HA-WBRT – radioterapia całego mózgowia z ochroną hipokampa

Radioterapia pooperacyjna przerzutów do OUN

Radioterapia pooperacyjna zalecana jest u wszystkich pacjentów po resekcji przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w celu zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej i poprawy kontroli choroby wewnątrzczaszkowej. Jeżeli to możliwe zalecana jest

radiochirurgia lub radioterapia stereotaktyczna celem zmniejszenia ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych po radioterapii. Radioterapia przedoperacyjna może stanowić alternatywę dla radioterapii pooperacyjnej.

3. CELE PRACY

Intensywny rozwój radiochirurgii oraz ciągle istniejące nieścisłości w literaturze zdecydowały o postawieniu w rozprawie doktorskiej poniższych celów:

a) Cele pierwszorzędowe

- 1) Ocena przeżycia pacjentów i czynników wpływających na przeżycie w okresie 1 roku po SRS (DCA-SIMT) mnogich ognisk przerzutowych

b) Cele drugorzędowe

- 1) Ocena kontroli miejscowej i czynników wpływających na kontrolę miejscową mnogich ognisk przerzutowych w OUN po zastosowaniu SRS w technice DCA-SIMT
- 2) Ocena bezpieczeństwa SRS w technice DCA-SIMT w leczeniu mnogich ognisk przerzutowych w OUN we wczesnym okresie po leczeniu

4. METODYKA

Przedstawiana rozprawa doktorska jest pracą retrospektywną przeprowadzoną w Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy. Opiera się na analizie badań obrazowych i dokumentacji medycznej w formie elektronicznej. Wszyscy chorzy leczeni byli zgodnie z obowiązującymi krajowymi i światowymi wytycznymi oraz procedurami Centrum Onkologii. Na przeprowadzenie analizy wydana została zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu o nr KB 720/2018.

4.1 Charakterystyka grupy badanej

Grupa badana opierała się na pacjentach Zakładu Neuroonkologii i Radiochirurgii Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy leczonych od 02.08.2018 r. do 15.09.2020 r. z powodu mnogich przerzutów do mózgu. Na potrzebę badania opracowano następujące kryteria włączenia do analizy:

- 1) Histopatologicznie potwierdzona choroba nowotworowa (z wyłączeniem raka drobnokomórkowego)
- 2) Mnogie (więcej niż 1) przerzuty do mózgu
- 3) Leczenie z użyciem stereotaktycznej radiochirurgii z wykorzystaniem techniki DCA-SIMT
- 4) Chorzy, u których upłynął co najmniej rok od leczenia

Sformułowano również najważniejsze kryteria wyłączenia:

- 1) Zastosowanie radiochirurgii na obszar pooperacyjny bez cech wznowy lub masy resztkowej
- 2) Zastosowanie radiochirurgii po uprzednim WBRT
- 3) Zastosowanie powtórnej radiochirurgii na ten sam obszar

Na podstawie powyższych kryteriów do analizy włączono łącznie 123 pacjentów, u których leczono łącznie 560 zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Wszyscy chorzy skierowani zostali do Zakładu Neuroonkologii i Radiochirurgii z Komisji Interdyscyplinarnej gdzie wybrano dla nich optymalny sposób leczenia. Pacjenci w momencie przyjęcia wyrazili świadomą i dobrowolną zgodę na leczenie po uprzednim badaniu i rozmowie z lekarzem prowadzącym.

Wyłącznie chorzy z dostępnym badaniem rezonansem magnetycznym mózgowia po 6 miesiącach od zakończenia leczenia zostali włączeni do analizy kontroli miejscowej SRS w technice DCA-SIMT. Łącznie analizie tej poddano 195 ognisk przerzutowych u 36 pacjentów.

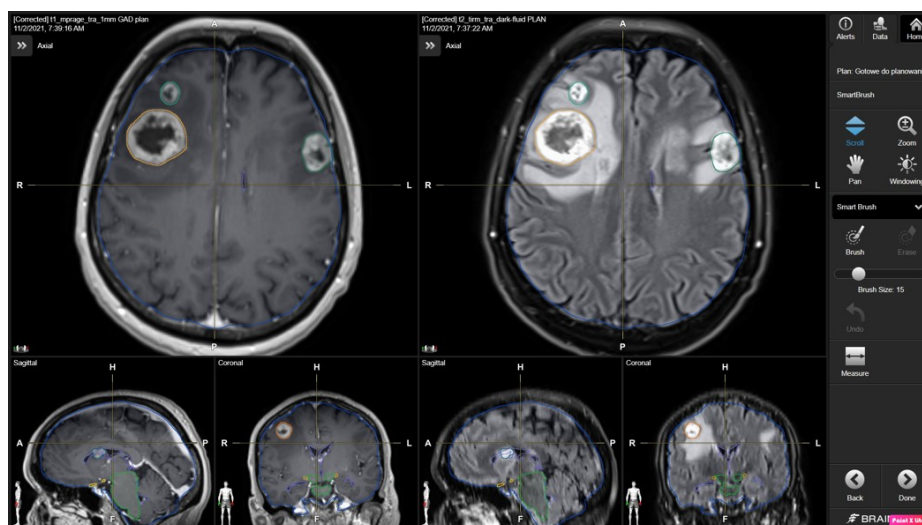
4.2 Procedura radiochirurgii stereotaktycznej

Chorzy zostali zakwalifikowani do procedury radiochirurgii stereotaktycznej przez onkologiczną Komisję Interdyscyplinarną. Po przyjęciu do Zakładu Radiochirurgii i Neuroonkologii i podpisaniu świadomej zgody na proponowane leczenie każdy pacjent wykonywał rezonans magnetyczny mózgowia do planowania leczenia z podaniem środka kontrastowego. Konsylium Zakładu Radiochirurgii i Neuroonkologii dokonywało ostatecznej kwalifikacji do leczenia na podstawie analizy badania MRI i stanu ogólnego chorego (z uwagi na możliwość progresji choroby i pogorszenia stanu chorego od czasu Komisji Interdyscyplinarnej). Następnie chorego kierowano na symulację tomografii komputerowej głowy bez środka kontrastowego z wykorzystaniem unieruchomienia w postaci maski termoplastycznej (Zdjęcie 5).



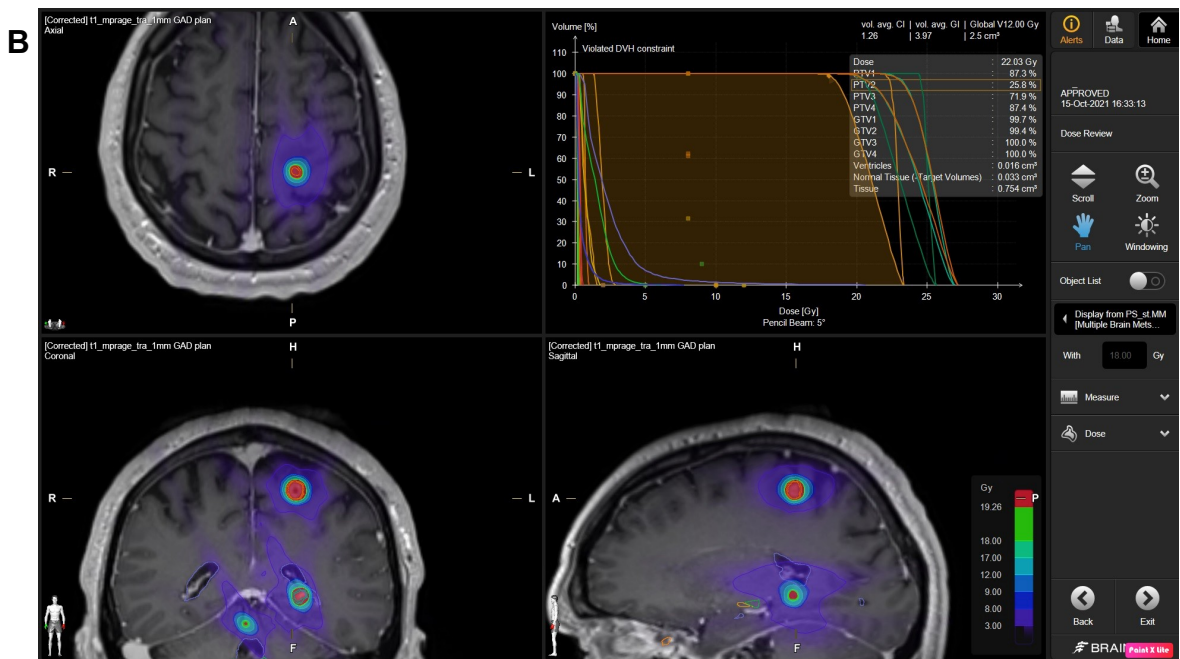
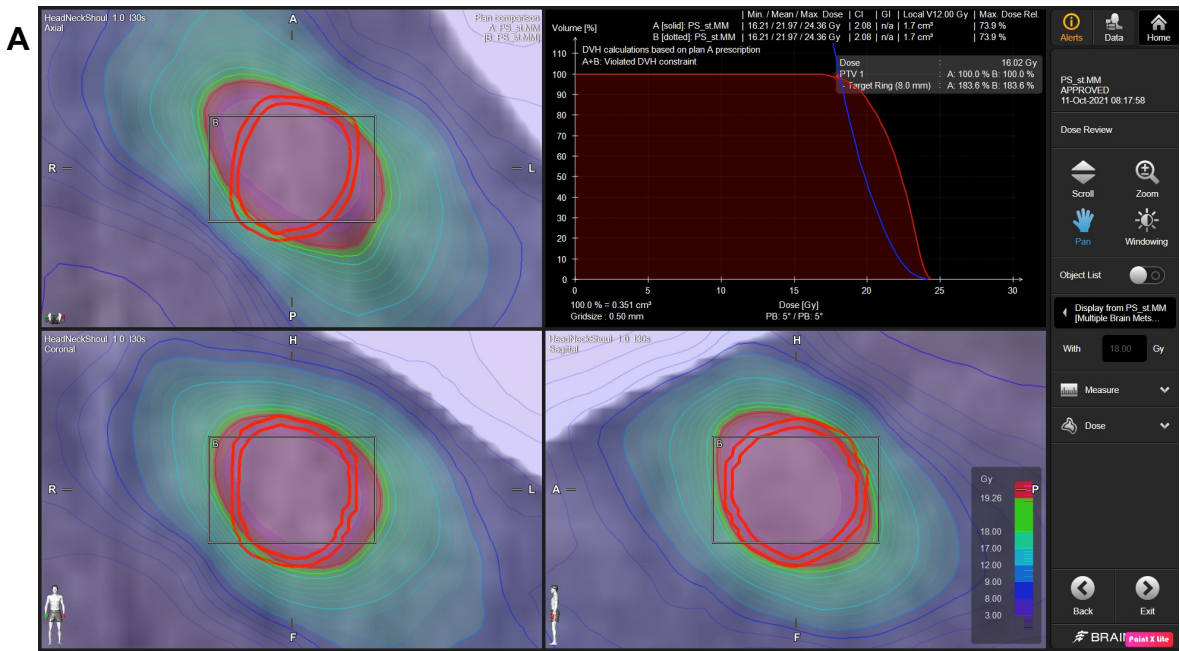
Zdjęcie 5. Wykonanie maski termoplastycznej, precyzyjne unieruchomienie głowy niezbędne podczas zabiegów wysokiej precyzji w obrębie mózgowia, materiał własny

W kolejnym etapie, wykorzystując komercyjne oprogramowanie komputerowe (Elements MultiMets SRS, BrainLab, Monachium, Niemcy), lekarz prowadzący wyznaczał organy ryzyka, obszary tarczowe (GTV) oraz obszary PTV uwzględniające marginesy wynikające z niedoskonałości metody (np. z ruchomości podczas napromieniania). Wrysowanie opierało się o obrazy MRI T1 - zależne z kontrastem o gęstości skanów 1 mm fuzjowane z CT do planowania leczenia (Rycina 9).



Rycina 9. Wrysowanie obszarów do napromieniania za pomocą oprogramowania komputerowego (Elements MultiMets SRS, BrainLab, Monachium, Niemcy), materiał własny

Po zaakceptowaniu konturów przez dwóch specjalistów radioterapii onkologicznej określano dawkę promieniowania. Dawka uzależniona była od wielkości guza oraz jego lokalizacji względem narządów ryzyka, mediana stosowanej dawki wśród analizowanych pacjentów wyniosła 20 Gy. Wrysowane obszary kierowano do Zakładu Fizyki Medycznej celem planowania leczenia. Fizyk medyczny za pomocą oprogramowania komputerowego (BrainLab Elements MultiMets SRS, Monachium, Niemcy) tworzył plany leczenia oparte o technikę dynamicznych konformalnych łuków z wykorzystaniem pojedynczego izocentrum. Dawkę przepisywano na izodozę 80-90%, izodoza musiała pokrywać przynajmniej 98% objętości PTV. Po akceptacji przez lekarza (Rycina 10) plan kierowany był do realizacji.



Rycina 10. Akceptacja planu leczenia, A – prezentacja rozkładu dawki w poszczególnym PTV, B – prezentacja rozkładu we wszystkich ogniskach i w całym mózgu; materiał własny

Radioterapię realizowano na przyspieszacz liniowym TrueBeam firmy Varian. Chorego umieszczano w bunkrze na stole terapeutycznym wyposażonym w pozycjonowanie 6D. Do monitorowania ułożenia wykorzystywano system monitorowania ułożenia ExacTrack (Zdjęcie 6 i 7).

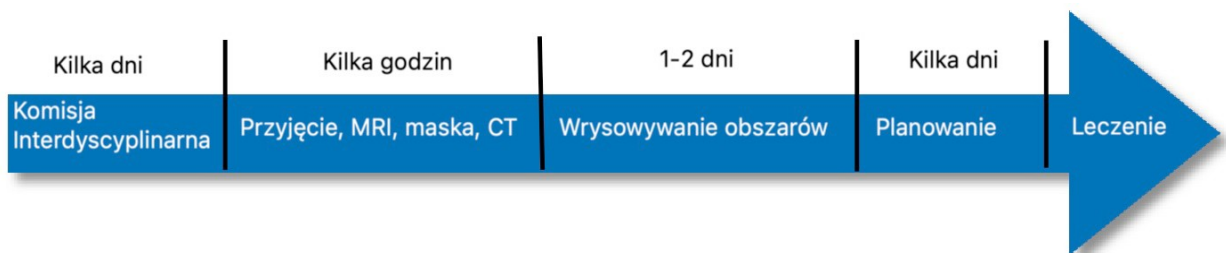


Zdjęcie 6. Realizacja radiochirurgii stereotaktycznej przerzutów do OUN na przyspieszacz liniowym TrueBeam, materiał własny



Zdjęcie 7. Monitorowanie ułożenia pacjenta podczas radiochirurgii systemem pozycjonowania ExacTrac. Technika wykorzystuje detektory podczerwieni (A) do lokalizacji znaczników znajdujących się przy masce pacjenta (B), materiał własny

Po zakończonym leczeniu chorego wypisywano do domu z zaleceniami oraz terminem zgłoszenia się do Poradni Radiochirurgii. Na rycinie 11 przedstawiono schematycznie okres kwalifikacji i przygotowania radiochirurgii zmian przerzutowych.



Rycina 11. Droga pacjenta od czasu kwalifikacji do leczenia stereotaktyczną radiochirurgią

4.3 Kontrola po leczeniu

Wszyscy chorzy poddani byli obserwacji zgodnie z obowiązującymi wytycznymi krajowymi i międzynarodowymi. Wizyty kontrolne odbywały się w Poradni Radiochirurgii w Poliklinice Centrum Onkologii w Bydgoszczy zgodnie z przyjętym harmonogramem. Oceny chorego dokonywał lekarz specjalista radioterapii onkologicznej. Wizyty były zaplanowane 4-6 tygodni po leczeniu w celu oceny wczesnej toksyczności leczenia pod postacią zgłaszanych działań niepożądanych i oceny odczynu popromiennego. Odczyn popromienny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i pozostałych narządów krytycznych analizowano w oparciu o skalę RTOG/EORCT [140]. Stosowaną skalę oceny odczynu ze strony OUN przedstawiono w tabeli 1. Ponadto podczas wizyty dokonywano szczegółowej oceny stanu neurologicznego pacjenta, zgłaszanych dolegliwości, dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów.

Tabela 1. Skala RTOG/EORCT do oceny odczynu popromiennego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Stopień	Definicja
1	Niewielkie objawy neurologiczne; bez konieczności stosowania leków
2	Umiarkowane objawy neurologiczne; istnieje potrzeba stosowania leków ambulatoryjnie, np. glikokortykosteroidów
3	Ciężkie objawy neurologiczne; istnieje potrzeba stosowania leków ambulatoryjnie lub w szpitalu
4	Objawy neurologiczne zagrażające życiu np. niekontrolowane napady padaczkowe, niedowłady, śpiączka; w tym kliniczne lub radiologicznie podejrzenie martwicy popromiennej lub martwica potwierdzona histopatologicznie
5	Śmierć

Analizie podlegały wszystkie dostarczane badania obrazowe oraz laboratoryjne. Dane gromadzone były w systemie informatycznym szpitala. Kolejne wizyty kontrolne odbywały się co ok. 3 miesiące.

Chorzy, którzy nie spełniali kryteriów progresji poddawani byli dalszej obserwacji w ramach Poradni Radiochirurgii. W przypadku podejrzenia progresji pacjentów kierowano na Komisję Interdyscyplinarną celem ustalenia dalszego postępowania.

4.4 Analiza kontroli miejscowej ognisk przerzutowych po leczeniu radiochirurgią

Chorzy wykonywali kontrolne badanie obrazowe w Centrum Onkologii w Bydgoszczy na aparacie 3 Teslowym firmy Siemens. Analiza kontroli miejscowej była oparta o analizę raportów radiologicznych i weryfikowana przez dwóch doświadczonych lekarzy radioterapii onkologicznej z dużym doświadczeniem w leczeniu przerzutów do mózgu zgodnie z kryteriami zaprezentowanymi w Tabeli 2. W celu dokładnej analizy odpowiedzi ognisk przerzutowych u wszystkich chorych w trakcie obserwacji wykonywano sekwencje z kontrastem w czasie T1 i z gęstością skanów MRI 1 mm - tak jak w badaniu do planowania leczenia. Do oceny wykorzystywano sekwencje T1- zależne z kontrastem oraz sekwencję T2- TIRM. Następnie dokonywano fuzji obrazów MRI do planowania leczenia oraz kontrolnych za pomocą oprogramowania komputerowego (BrainLab Elements MultiMets SRS, Monachium, Niemcy). W wyniku przeprowadzonej fuzji obszary GTV oraz PTV uwidacziano na MRI kontrolnych. Umożliwiało to dokładną lokalizację i dalszą analizę zmian przerzutowych minimalizując błąd geograficzny (możliwy przy dużej ilości zmian). Następnie dokonywano oceny odpowiedzi na leczenie poprzez wizualną analizę wzmocnienia kontrastowego ognisk przerzutowych w MRI kontrolnym względem obszarów PTV (uwidocznionych na MRI kontrolnym po wykonanej fuzji). Odpowiedź guzów klasyfikowano do odpowiedniej grupy odpowiedzi na leczenie wg klasyfikacji RANO [141] (Tabela 2.)

Tabela 2. Przyjęte kryteria oceny odpowiedzi na leczenie radiochirurgią stereotaktyczną ognisk przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym

Odpowiedź całkowita (CR)	Odpowiedź częściowa (PR)	Stabilizacja (ST)	Progresja (PD)
Nie stwierdza się guza w kontrolnym MRI	Znaczne zmniejszenie (co najmniej 30% w największym wymiarze) guza względem MRI do planowania leczenia,	Wielkość guza porównywalna względem MRI do planowania leczenia, granice guza w MRI kontrolnym zbliżone do konturu PTV; zmniejszenie się guza w największym wymiarze poniżej 30 % lub wzrost wymiaru do 20%	Zwiększenie wymiarów guza względem MRI do planowania leczenia, guz w kontrolnym MRI zwiększył wymiar co najmniej 20%

Analizie podlegały wszystkie badania MRI wykonane przez pacjenta co najmniej 3 miesiące od przeprowadzonego leczenia.

4.5 Pozyskiwanie danych szczegółowych charakteryzujących plany leczenia

Dane opisujące ogniska przerzutowe pozyskiwano z oprogramowania komputerowego (BrainLab Elements MultiMets SRS, Monachium, Niemcy). Na podstawie danych z systemu planowania uzyskano wartości:

- a) Objętość GTV w cm³
- b) Objętość PTV w cm³
- c) Dawki promieniowania w Gy
- d) Zastosowanych marginesów w mm
- e) Odległości od izocentrum (DTI) w mm

- f) Indeksu gradientu (GI) – opisującego spadek dawki poza obszarem napromienianym
- g) Indeksu konformalności (CI) -opisującym pokrycie targetu przepisaną dawką

4.6 Gromadzenie danych i analiza statystyczna

Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 13 firmy TIBCO oraz PQStat firmy PQStat Software. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy $p<\alpha$. Normalność rozkładu zmiennych zbadano testem Shapiro-Wilka. Najważniejszym celem badania była ocena kontroli miejscowej u chorych leczonych techniką DCA-SIMT i próba wyznaczenia czynników wpływających na niepowodzenie miejscowe leczenia. W celu porównania zmiennych pomiędzy 2 grupami, w przypadku zgodności z rozkładem normalnym i równych wariancji, obliczono test t-Studenta dla prób niepowiązanych, a w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym – test Manna-Whitneya.

W celu zmniejszenia ewentualnego błędu wynikającego z braku możliwości oceny wszystkich leczonych ognisk, a jedynie tych które zostały zweryfikowane w kontrolnym MRI wykonano porównanie grup (analizowanych w odniesieniu do kontroli ognisk i tej grupy która nie została oceniona w MRI) w odniesieniu do najważniejszych czynników mogących wpływać na ocenę odpowiedzi takich jak wielkość ognisk, dawka czy wynik histopatologiczny.

W celu porównania zmiennych pomiędzy większą liczbą grup, w przypadku zgodności z rozkładem normalnym i równych wariancji obliczono test analizy wariancji dla prób niepowiązanych, a w przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym – test Kruskala-Wallisa z testem Dunna-Bonferroni wielokrotnych porównań. Aby zbadać zależność pomiędzy zmiennymi kategoryjnymi obliczono test niezależności χ^2 , test dokładny Fishera lub test Fishera-Freemana-Haltona.

W celu znalezienia czynników ryzyka wpływających na czas przeżycia pacjentów obliczono proporcjonalny hazard Coxa lub przeprowadzono analizę Kaplana-Meiera.

5. WYNIKI

5.1 Ogólna charakterystyka grup badanych

Grupa badana składała się z 123 pacjentów poddanych leczeniu mnogich przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w Zakładzie Neuroonkologii i Radiochirurgii Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy. Łącznie przeprowadzono radiochirurgię 560 zmian metastatycznych. Charakterystyka grupy badanej została przedstawiona w tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Cecha	Wartość
Wiek (lata)	
- średnia	62,89
- mediana	64 (29-82)
Płeć n (%)	
-mężczyźni	63 (51 %)
-kobiety	60 (49 %)
Ilość leczonych przerzutów n	
- średnia	4,46
- mediana	4 (2-15)
Rozpoznanie histopatologiczne n (%)	
- rak niedrobnokomórkowy płuca	81 (66 %)
- rak piersi	17 (14 %)
- czerniak	11 (9 %)
- rak nerki	3 (2 %)
- rak gruczołu krokowego	3 (2 %)
- rak trzonu macicy	2 (ok. 2 %)
- rak odbytnicy	2 (ok. 2 %)
- rak kanału odbytu	1 (<1 %)
- rak pęcherza	1 (<1 %)
- rak ślinianki przyusznej	1 (<1 %)

W związku z założonymi celami pracy doktorskiej do analizy odpowiedzi na leczenie włączono wyłącznie badanie MRI chorych po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Łącznie analizie poddano 195 ognisk przerzutowych. Charakterystykę kliniczną i podstawowe parametry fizyczne ognisk przerzutowych podgrupy przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna i wybrane parametry szczegółowe grupy poddanej ocenie kontroli miejscowej

Cecha	Wartość
Wiek (lata)	
- średnia	61,6
- mediana	59 (45-77)
Płeć n (%)	
- mężczyźni	17 (46 %)
- kobiety	20 (54 %)
Ilość leczonych przerzutów n	
- średnia	3,85
- mediana	3 (2-11)
Objętość GTV (cm ³)	
- średnia	0,96
Objętość PTV (cm ³)	
- średnia	2,14
Zastosowane marginesy (mm)	
- mediana	1 (0-2)
Zastosowana dawka (Gy)	
- mediana	20 (10-24)

5.2 Czynniki wpływające na przeżycie

Za czas przeżycia przyjęto liczbę miesięcy od dnia zakończenia leczenia do daty zgonu. Mediana przeżycia w całej grupie badanej 123 chorych wyniosła 7,17 miesiąca. Najkrótszy czas przeżycia wyniósł 1 dzień po zakończonym leczeniu (zgon pacjenta nie został zakwalifikowany jako odczyn popromienny, chory zmarł na zatorowość płucną), najdłuższy 1215 dni. Po zakończeniu analizy żyło nadal 19 pacjentów. Sześć miesięcy po leczeniu przeżyło 70 chorych (57%), rok 36 pacjentów (29%). Poddano analizie czynniki kliniczne wpływające na czas przeżycia.

5.2.1 Wpływ czynników klinicznych na przeżycie pacjentów

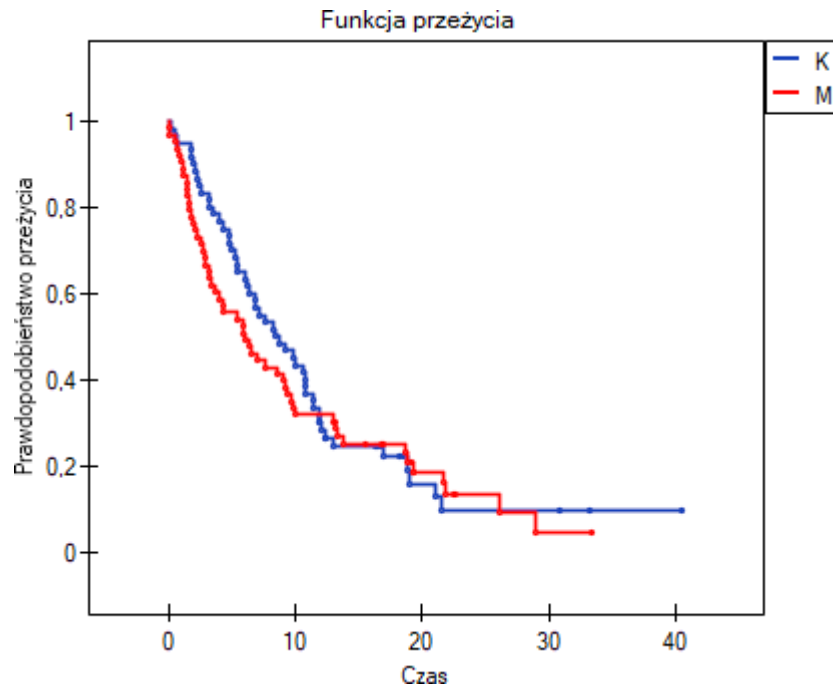
W analizie wpływu czynników klinicznych na przeżycie pacjentów ocenie poddano wiek, płeć i histopatologię ognisk przerzutowych.

a) Wiek

Mediana wieku chorych poddanych leczeniu wyniosła 64 lata. Najmłodszy pacjent miał 29 lat, najstarszy 82 lata. W grupie badanej 36 chorych w chwili zakończenia leczenia miało mniej niż 60 lat. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu wieku na przeżycie chorych ($p=0,804$)

b) Płeć

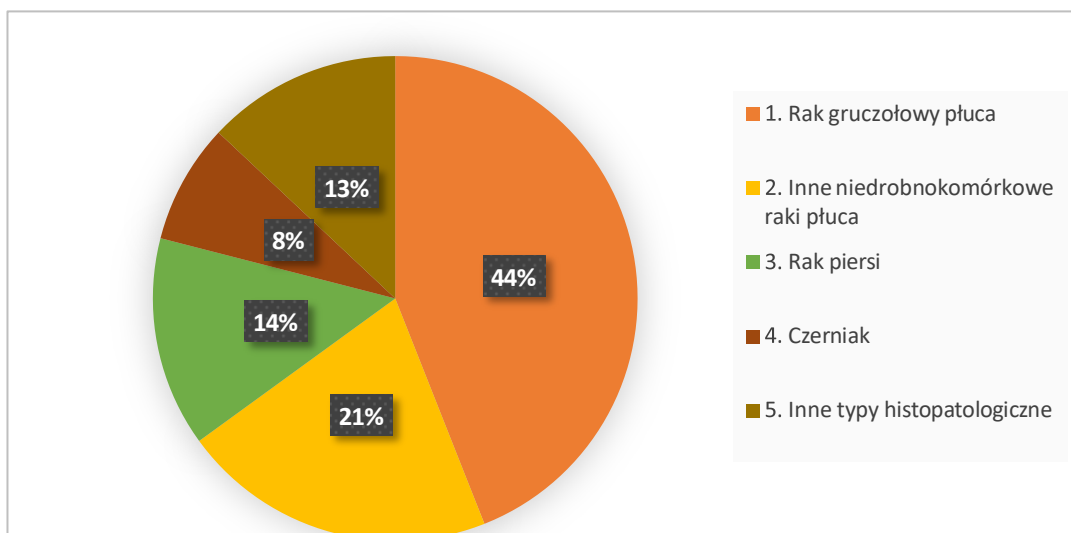
Do analizy wpływu płci na przeżycie chorych użyto test Chi-kwadrat Pearsona. Mężczyźni stanowili 51%, kobiety 49% pacjentów w grupie badanej. Nie uzyskano statystycznej różnicy wpływu na przeżycie ($p=0,530$). Wyniki przedstawiono w formie wykresu (Rycina 12.)



Rycina 12. Krzywe przeżycia (w miesiącach) dla kobiet (K) i mężczyzn (M)

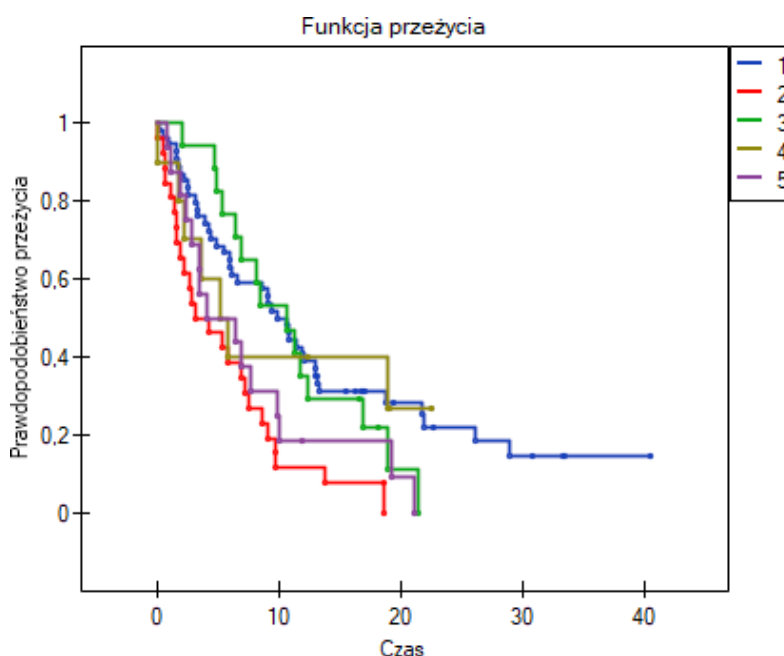
c) Histopatologia

Na potrzeby analizy statystycznej podzielono typy histopatologiczne ognisk przerzutowych na 5 kategorii: 1 – rak gruczołowy płuca, 2 – rak płaskonabłonkowy i inne niedrobnokomórkowe raki płuca, 3 – rak piersi, 4 – czerniak złośliwy, 5 – inne typy histopatologiczne. Najczęstszym typem histopatologicznym wśród chorych był rak gruczołowy płuca, szczegółowy rozkład poszczególnych kategorii przedstawiono na Rycinie 13)



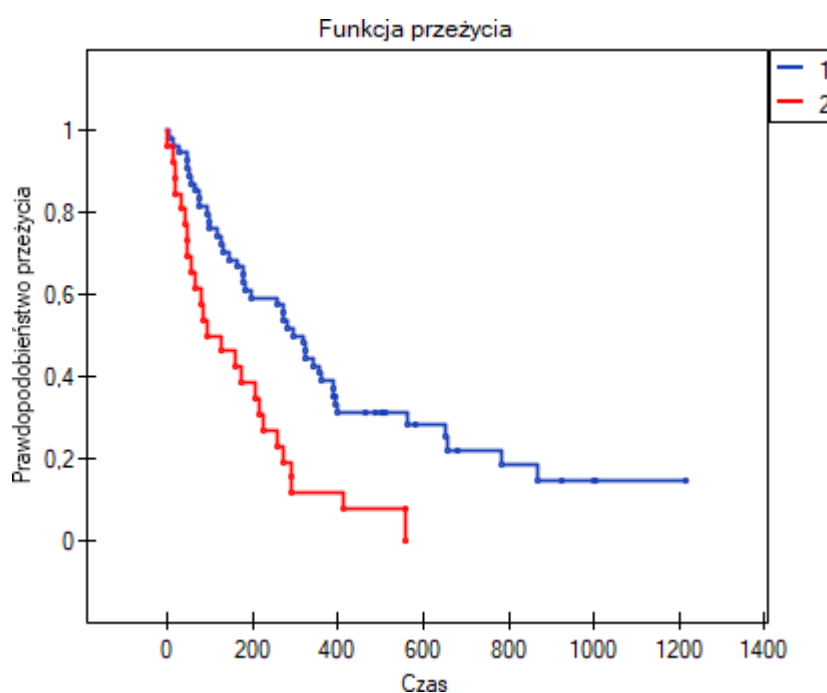
Rycina 13. Rozkład ilości pacjentów sklasyfikowanych w poszczególnych kategoriach histopatologicznych – cała grupa badana

Na podstawie zabranych danych dotyczących przeżycia wykreślono krzywe przeżycia dla poszczególnych kategorii histopatologicznych. Wyniki przedstawiono w formie graficznej na Rycinie 14.



Rycina 14. Krzywe przeżycia dla poszczególnych typów histopatologicznych ognisk przerzutowych (w miesiącach; 1 – rak gruczołowy płuca, 2 – rak płaskonabłonkowy i inne niedrobnokomórkowe raki płuca, 3 – rak piersi, 4 – czerniak złośliwy, 5 – inne typy histopatologiczne)

Do przeprowadzenia analizy statystycznej użyto testu Chi-kwadrat Pearsona. Stwierdzono różnice statystyczne ($p=0,002$). Porównano za pomocą testu Chi-kwadrat Pearsona z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego poszczególne typy histopatologiczne pomiędzy sobą. Istotność statystyczną uzyskano jedynie pomiędzy rakami gruczołowymi płuca a rakami płaskonabłonkowymi wraz z innymi niedrobnokomórkowymi rakami płuca ($p=0,0003$). Wyniki przedstawiono na rycinie 15. Nie stwierdzono różnic w porównaniach pomiędzy innymi kategoriami histopatologicznymi.



Rycina 15. Porównanie krzywych przeżycia (w dniach) dla raka gruczołowego płuca (1) i raka płaskonabłonkowego i innych niedrobnokomórkowych raków płuca (2)

5.2.2 Wpływ ilości ognisk przerzutowych na przeżycie

U chorych poddanych analizie leczono łącznie 560 ognisk przerzutowych. U pacjentów napromieniano od 2 do 15 zmian metastatycznych. Mediana ilości ognisk wyniosła 4. Szczegółowe informacje dotyczące leczonych zmian przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka ilości leczonych zmian przerzutowych

Cecha	Wartość
Ilość leczonych ognisk	560
Najmniejsza liczba ognisk u chorego	2
Największa liczba ognisk u chorego	15
Mediana ilości ognisk	4
Ilość chorych z l. przerzutów 1-5	91
Ilość chorych z l. przerzutów 6-10	25
Ilość chorych z l. przerzutów >10	7

Analiza statystyczna nie potwierdziła istotnej statystycznie korelacji pomiędzy ilością zmian a przeżyciem ($p=0,337$)

5.2.3 Wpływ sumy objętości (PTV) ognisk napromienianych na przeżycie

Na potrzebę analizy dokonano zsumowania objętości PTV każdego ogniska u chorego. Najmniejsza uzyskana suma PTV wyniosła 0,56 cm³, największa 78,14 cm³.

W analizie statystycznej stwierdzono, że suma objętości PTV wpływa na czas przeżycia ($p=0,008$). HR=1,02 (95% 1,01; 1,04). Wzrost sumy objętości PTV o 1 cm³ powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zgonu w ciągu roku 1,02 razy.

5.2.4 Wpływ czasu planowania leczenia na przeżycie pacjentów

Czas planowania określano jako czas od przyjęcia do Zakładu Neuroonkologii i Radiochirurgii do dnia rozpoczęcia leczenia. Wynosił u pacjentów od 1 do 38 dni. Mediana czasu planowania leczenia wyniosła 8 dni. Pacjenci z wydłużonym czasem planowania mieli wykonany powtórny rezonans magnetyczny do planowania leczenia zgodnie z rekomendacjami. Najczęściej opóźnienia wynikały z przejściowego pogorszenia stanu chorego, hospitalizacji w innym szpitalu, rzadziej z trudności technicznych. Do oceny statystycznej wpływu na przeżycie użyto modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a. Nie

stwierdzono istotności statystycznej ($p=0,798$) wpływu czasu planowania na przeżycie chorych.

5.2.5 Analiza wieloczynnikowa wpływu na przeżycie czynników: ilość ognisk, suma objętości oraz histopatologia

W oparciu o czynniki ilość ognisk, suma objętości PTV oraz kategoria histopatologiczna wykonano analizę wieloczynnikową wpływu na przeżycie. Ostateczny model wykazał istotność statystyczną tylko dla sumy objętości PTV oraz dla histopatologii: rak płaskonabłonkowy i inne niedrobnokomórkowe raki płuca ($p=0,003$)

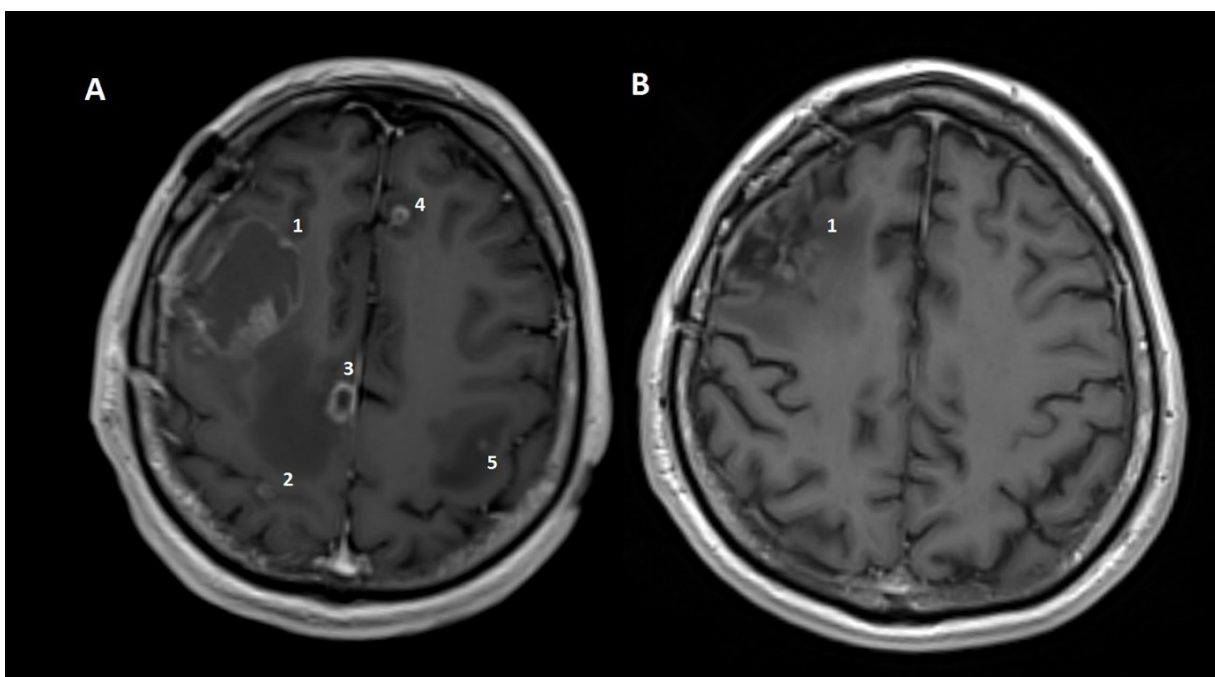
5.3 Analiza kontroli miejscowej po leczeniu

Zgodnie z założeniami pracy doktorskiej do analizy włączono wyłącznie chorych, u których wykonano kontrolny MRI po 6 miesiącach od leczenia. Wykonano fuzję obrazów MRI i przeanalizowano ogniska przerzutowe. Zgodnie z przyjętą metodyką dokonywano klasyfikacji odpowiedzi na leczenie zmian metastatycznych do 5 grup: stabilizacji, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi całkowitej, progresji lub podejrzenia martwicy popromiennej. W tabeli 6 przedstawiono ilościowo sklasyfikowane guzy.

Tabela 6. Ilościowa analiza odpowiedzi na leczenie ognisk metastatycznych.

Odpowiedź na leczenie	Ilość ognisk przerzutowych
Stabilizacja	22 (11%)
Odpowiedź częściowa	110 (56%)
Odpowiedź całkowita	50 (26%)
Progresja	1 (<1%)
Podejrzenie martwicy	12 (6%)
Łącznie analizowanych ognisk	195

Za kontrolę ognisk przyjmowano stabilizację, częściową lub całkowitą odpowiedź ognisk przerzutowych. Na rycinie 16 przedstawiono przykładowe zestawienie MRI do planowania leczenia z MRI wykonanym po 6 miesiącach od leczenia, gdzie uzyskano kontrolę wszystkich leczonych ognisk przerzutowych.



Rycina 16. Obraz MRI do planowania leczenia (A) oraz MRI wykonany po 6 miesiącach od leczenia (B). Analiza po dokonaniu fuzji obrazów. Zmiany przerzutowe oznaczono numerami od 1 do 5. W kontrolnym MRI po 6 miesiącach uzyskano częściową odpowiedź zmiany numer 1, zmiany od 2 do 5 zniknęły całkowicie (odpowiedź całkowita). Dla lepszej czytelności ryciny usunięto kontury PTV.

Wykonano analizy statystyczne wpływu wybranych czynników klinicznych i fizycznych na kontrolę ognisk przerzutowych.

5.3.1 Wpływ danych klinicznych na kontrolę po 6 miesiącach

W analizie wpływu czynników klinicznych na kontrolę ognisk przerzutowych u pacjentów ocenie poddano wiek, płeć i histopatologię ognisk przerzutowych.

a) Wiek

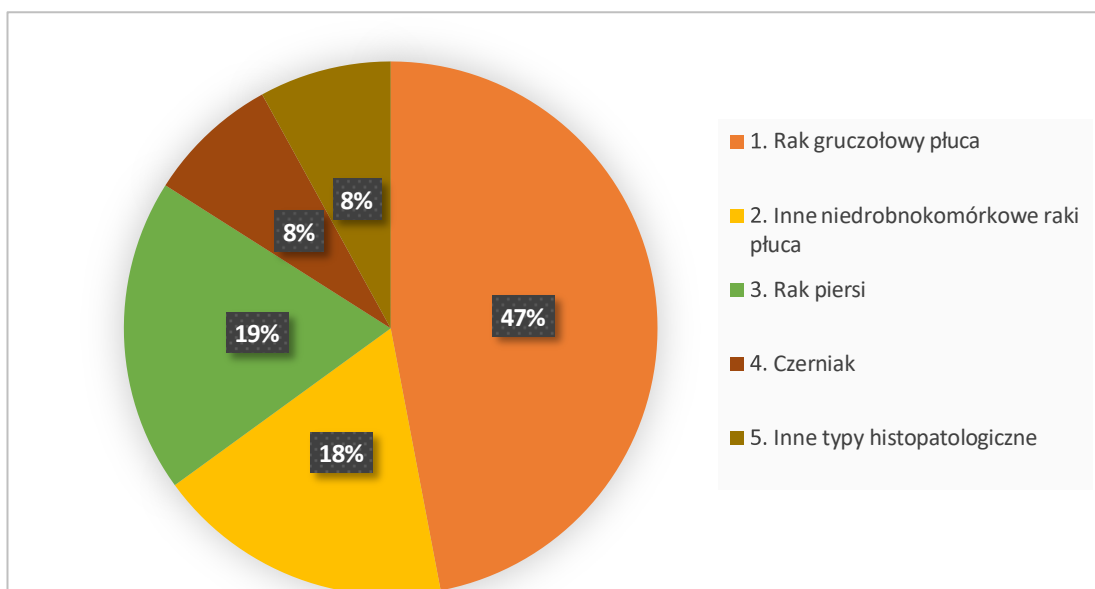
Mediana wieku chorych w podgrupie z wykonanym MRI po 6 miesiącach wyniosła 59 lat. Najmłodszy pacjent miał 45 lat, najstarszy 77 lata. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu wieku na kontrolę ognisk przerzutowych po 6 miesiącach od leczenia ($p=0,640$)

b) Płeć

Mężczyźni stanowili 46% chorych w podgrupie, kobiety 54%. Do analizy wpływu płci na przeżycie chorych użyto test Chi-kwadrat Pearsona. Nie uzyskano statystycznej różnicy w kontroli ognisk przerzutowych po 6 miesiącach od leczenia ($p=0,878$).

c) Histopatologia

Na potrzeby analizy statystycznej, podobnie jak w przypadku analizy przeżycia całej grupy badanej, podzielono typy histopatologiczne ognisk przerzutowych na 5 kategorii podobnie jak w: 1 – rak gruczołowy płuca, 2 – rak płaskonabłonkowy i inne niedrobnokomórkowe raki płuca, 3 – rak piersi, 4 – czerniak, 5 – inne typy histopatologiczne. Na rycinie 17 przedstawiono strukturę procentową poszczególnych kategorii histopatologicznych dla podgrupy chorych z wykonanym MRI po 6 miesiącach.



Rycina 17. Rozkład ilości pacjentów sklasyfikowanych w poszczególnych kategoriach histopatologicznych – podgrupa pacjentów z wykonanym MRI po 6 miesiącach

Do analizy zastosowano test Fishera-Freemana-Haltona. Stwierdzono zależność pomiędzy histopatologią o kontrolą ognisk po 6 miesiącach od leczenia ($p=0,024$)

5.3.2 Wpływ czasu planowania leczenia na kontrolę po 6 miesiącach

Podobnie jak w przypadku analizy wpływu na przeżycie chorych czas planowania określano jako czas od przyjęcia do Zakładu Neuroonkologii i Radiochirurgii do dnia rozpoczęcia leczenia. U pacjentów w podgrupie chorych z wykonanym MRI po 6 miesiącach od leczenia wynosił od 3 do 19 dni. Mediana czasu planowania leczenia wyniosła 8 dni. Pacjenci z wydłużonym czasem planowania mieli wykonany powtórny rezonans magnetyczny do planowania leczenia zgodnie z rekomendacjami. Najczęściej opóźnienia wynikały z przejściowego pogorszenia stanu chorego, hospitalizacji w innym szpitalu, rzadziej z trudności technicznych.

Do oceny wpływu czasu planowania leczenia na kontrolę po 6 miesiącach użyto testu Manna-Whitneya. Nie stwierdzono istotności statystycznej ($p=0,791$).

5.3.3 Wpływ objętości PTV i GTV na kontrolę ognisk przerzutowych po 6 miesiącach

Poddano ocenie wpływ objętości GTV i PTV (wyrażonej w cm^3) na kontrolę ognisk po 6 miesiącach od leczenia. GTV wyznaczano poprzez konturowanie guza na sekwencjach MRI, PTV poprzez dodanie marginesu do struktury GTV. Wielkość marginesu dobierano na podstawie czynników indywidualnych takich jak wielkość zmiany, lokalizacja, dobierana dawka (mediana marginesu wynosiła 1 mm). W przypadku braku możliwości zastosowania marginesu przyjmowano $\text{GTV} = \text{PTV}$. Średnia objętość GTV analizowanych zmian wyniosła $0,96 \text{ cm}^3$, średnia objętość PTV $2,14 \text{ cm}^3$.

Do oceny wpływu objętości GTV i PTV na kontrolę po 6 miesiącach użyto testu Manna-Whitneya. Nie stwierdzono istotności statystycznej zarówno w przypadku objętości PTV ($p=0,616$) jak i objętości GTV ($p=0,612$).

5.3.4 Wpływ parametrów DTI, CI i GI na kontrolę ognisk po 6 miesiącach

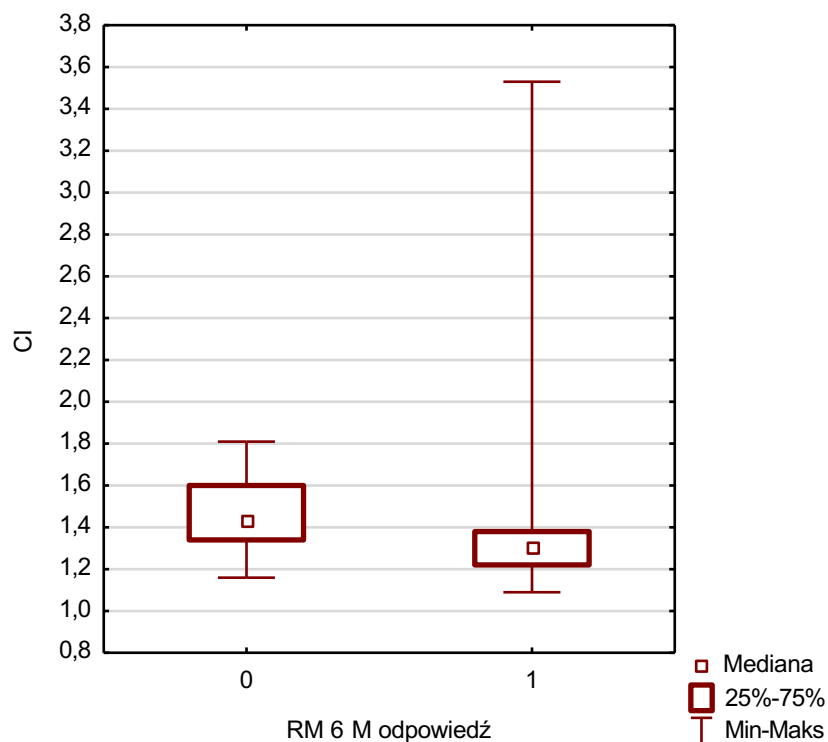
Analizie poddano wpływ trzech podstawowych parametrów fizycznych – DTI, CI i GI na kontrolę ognisk przerzutowych po 6 miesiącach od leczenia. DTI (distance to isocenter) to parametr określający odległość guza od punktu, w którym znajduje się izocentrum. CI (conformity index) opisuje jak dobrze stworzony rozkład dawki (izodoz) dopasowany jest do kształtu i wielkości guza. GI (gradient index) używany jest do analizy szybkości spadku dawki poza napromienianą zmianą.

a) Wpływ DTI

Parametr DTI dla ognisk przerzutowych w analizowanych przypadkach mieścił się w zakresie od 7 do 85 mm. Mediana dla wszystkich ognisk wyniosła 45 mm. Wpływ parametru DTI przeanalizowano za pomocą testu t-Studenta dla prób niepowiązanych. Nie stwierdzono istotności wpływu parametru na kontrolę ognisk po 6 miesiącach ($p=0,967$). Nie stwierdzono również zależności pomiędzy DTI a wystąpieniem odpowiedzi całkowitej względem częściowej ($p=0,704$) oraz odpowiedzi całkowitej względem stabilizacji ($p=0,419$).

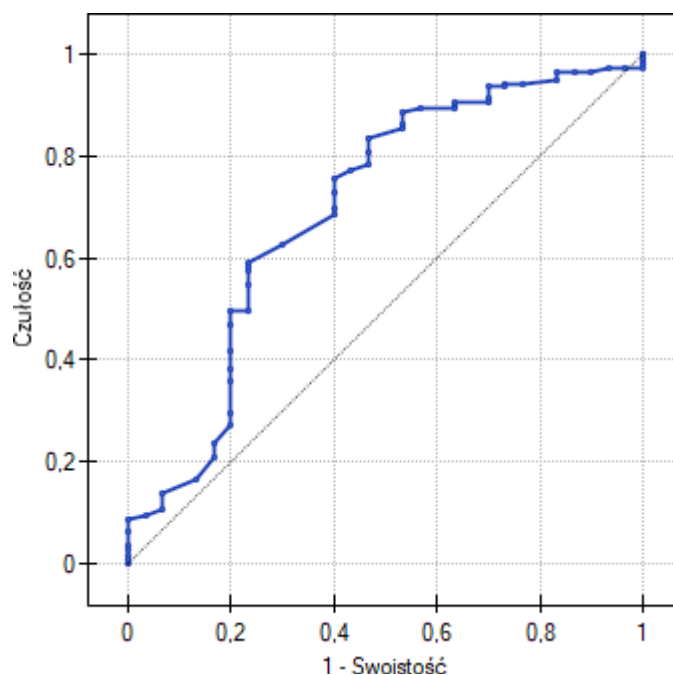
b) Wpływ CI

Parametr CI w analizowanych zmianach mieścił się w zakresie od 1,09 do 2,97. Wpływ parametru CI (indeksu konformalności) na kontrolę ognisk po 6 miesiącach przeanalizowano za pomocą testu Manna-Whitneya. Nie stwierdzono wpływu parametru CI na kontrolę ($p=0,697$). Stwierdzono natomiast wpływ parametru na odpowiedź ognisk po 6 miesiącach ($p=0,0006$). Wyniki przedstawiono na rycinie 18.



Rycina 18. Zależność odpowiedzi ognisk przerzutowych w zależności od wartości parametru CI. 0 – brak odpowiedzi potwierdzonej w MRI, 1- odpowiedź potwierdzona w MRI

W związku z uzyskaniem istotności statystycznej podjęto próbę uzyskania punktu odcięcia wartości CI dla odpowiedzi i braku odpowiedzi ognisk. W tym celu wyznaczono krzywą ROC (Rycina 19).



Rycina 19. Krzywa ROC dla parametru CI w ocenie odpowiedzi ognisk na leczenie po 6 miesiącach

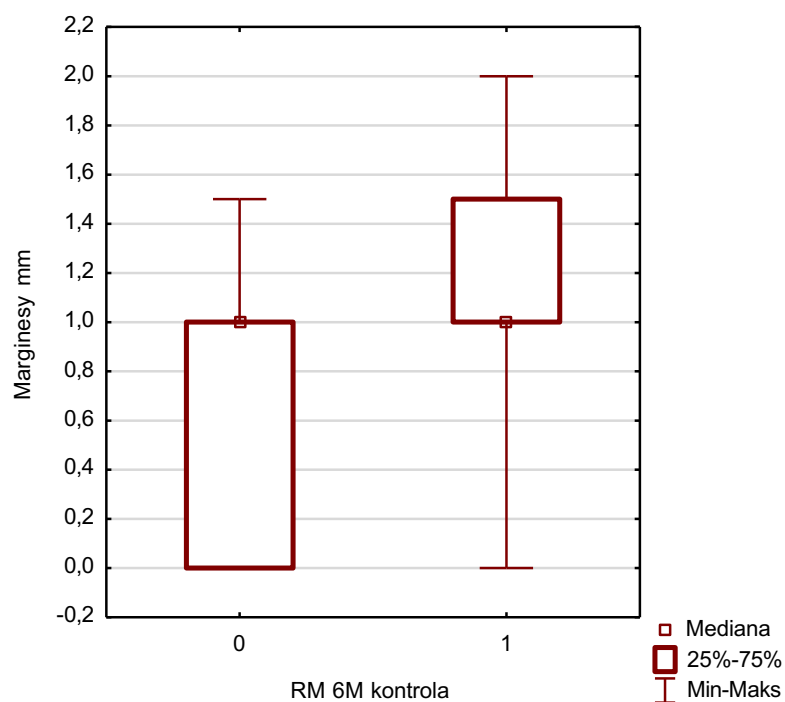
Pole pod krzywą ROC wyniosło 0,698 i jest istotnie różne od 0,5 ($p=0,0007$). Proponowany punkt odcięcia wynosi 1,42, dla niego czulość wynosi 83,5%, a swoistość 53,3%. Reasumując lepsze odpowiedzi uzyskują ogniska z $CI < 1,42$.

c) Wpływ GI

Parametr GI w analizowanych zmianach mieścił się w zakresie od 2,43 do 5,78. Wpływ parametru GI (indeks gradientu) przeanalizowano za pomocą testu t-Studenta dla prób niepowiązanych. Nie stwierdzono istotnego wpływu parametru na kontrolę ognisk po 6 miesiącach ($p=0,599$).

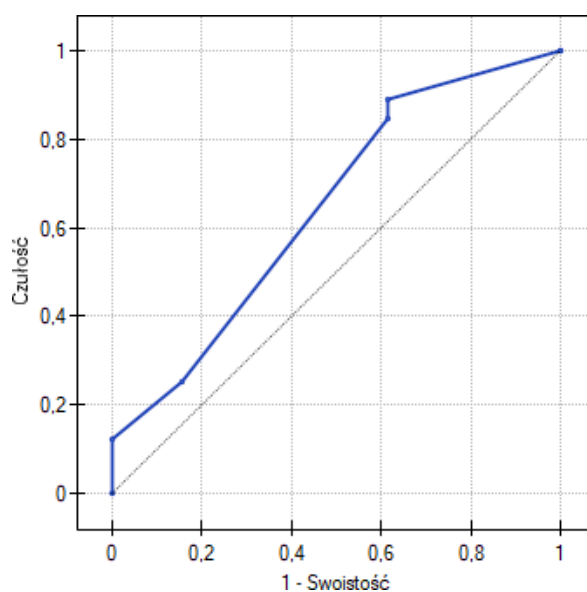
5.3.5 Wpływ dodanego marginesu na kontrolę ognisk po 6 miesiącach

Przeanalizowano wpływ dodanego marginesu do ognisk przerzutowych. Najmniejszy margines wynosił 0 mm, największy 2 mm. Mediana wyniosła 1 mm. Do analizy statystycznej użyto testu Manna-Whitneya. Udowodniono istotny wpływ marginesu na kontrolę ognisk po 6 miesiącach ($p=0,049$). Wyniki przedstawiono na rycinie 20.



Rycina 20. Wpływ dodanego marginesu (mm) na kontrolę ognisk po 6 miesiącach; 0 – brak kontroli w MRI po 6 miesiącach, 1- kontrola ogniska w MRI po 6 miesiącach

W związku z uzyskaniem istotności statystycznej podjęto próbę uzyskania punktu odcięcia wielkości marginesu dla kontroli ognisk po 6 miesiącach. W tym celu wyznaczono krzywą ROC (Rycina 21).



Rycina 21. Krzywa ROC dla wielkości dodanych marginesów w ocenie kontroli ognisk po 6 miesiącach od leczenia

Pole pod krzywą ROC wyniosło 0,646 i nie jest istotnie różne od 0,5 ($p=0,079261$), wynik na granicy istotności statystycznej. Proponowany punkt odcięcia wynosi 0,5, dla niego czułość 89,0%, a swoistość 38,5%. Reasumując ogniska z marginesem co najmniej 0,5 mm cechują się lepszą kontrolą po 6 miesiącach od leczenia.

5.3.6 Wpływ zastosowanych dawek na kontrolę ognisk po 6 miesiącach

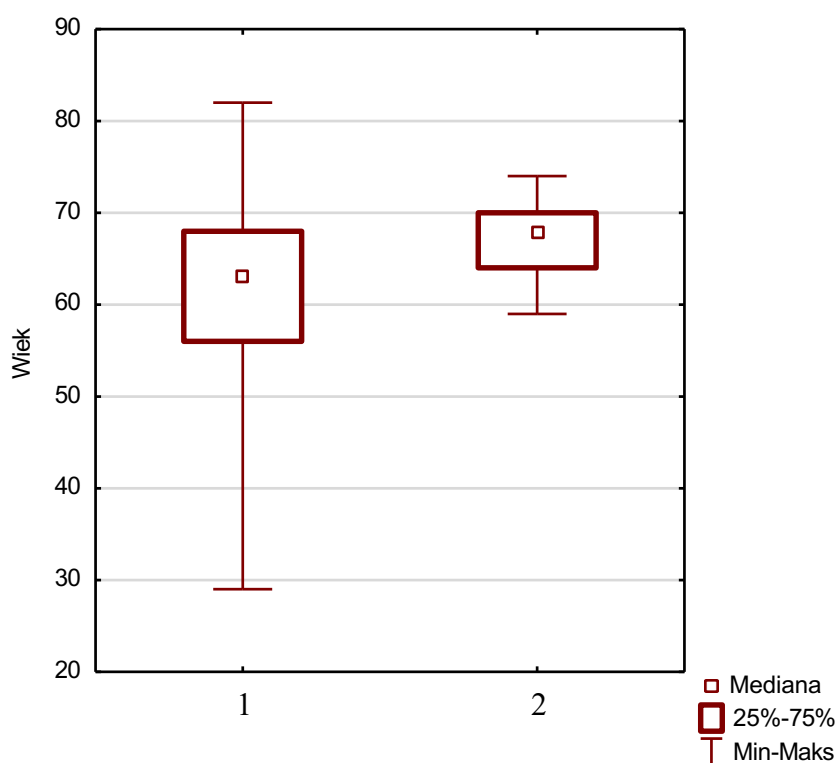
Na ogniska stosowano dawki w zakresie od 15 do 24 Gy w 1 frakcji. Zastosowanie określonej wartości związane było z wielkością i lokalizacją guza. Mediana stosowanych dawek wyniosła 20 Gy. Przeanalizowano wpływ zastosowanej dawki na kontrolę ognisk po 6 miesiącach. Nie uzyskano istotności statystycznej ($p=0,360$).

5.3.7 Wpływ zastosowanej immunoterapii lub leczenia celowanego w pierwszych 4 miesiącach po radiochirurgii wpływa na kontrolę ognisk po 6 miesiącach

U 13 pacjentów (36%) w pierwszych 4 miesiącach po zastosowanej radiochirurgii ognisk przerzutowych OUN stosowano immunoterapię lub leczenie celowane. Sprawdzone wpływ zastosowanego leczenia systemowego na kontrolę (stabilizacja, odpowiedź częściowa lub całkowita) ognisk przerzutowych. Nie potwierdzono wpływu, ale wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej ($p=0,066$). Podobną analizę przeprowadzono dla odpowiedzi ognisk po 6 miesiącach (tylko odpowiedź częściowa lub całkowita). Uzyskano istotność statystyczną ($p=0,026$). Zastosowano asymptotyczny iloraz szans i uzyskano wartość $p=0,030$ dla ilorazu 2,55 czyli osoby, u których włączono immunoterapię lub leczenie celowane mają 2,55 większą szansę na uzyskanie odpowiedzi w porównaniu do osób, u których jej nie włączono. Sprawdzone również wpływ rozpoznania histopatologicznego na uzyskaną zależność. Stwierdzono istotność statystyczną ($p=0,0001$). W oparciu o wcześniejsze analizy zbadano zależność pomiędzy rozpoznaniem histopatologicznym raka gruczołowego płuca a innymi kategoriami histopatologicznymi. Uzyskano istotność statystyczną ($p<0,001$)

5.4. Ocena toksyczności leczenia

Spośród 123 analizowanych pacjentów na wizytę kontrolną zgłosiło się 95 chorych (77%). Mediana czasu pierwszej kontroli wyniosła 35 dni po leczeniu. Podczas wizyty kontrolnej przeanalizowano stan chorego, objawy neurologiczne, odczyn popromienny. Chorych sklasyfikowano do grup zgodnie z kryteriami przedstawionymi z tabeli 7. Przeanalizowano wpływ czynników klinicznych (wiek, płeć, histopatologia), parametru V12 oraz wielkości marginesów na toksyczność leczenia (przynależność do określonej grupy zgodnie z przyjętą klasyfikacją). Całą grupę przeanalizowano statystycznie pod kątem jednorodności (wiek, parametr V12 ilość ognisk, suma objętości ognisk). Stwierdzono istotność statystyczną tylko dla wieku ($p=0,001$), wyniki przedstawiono na rycinie 22. Grupa badana była jednorodna pod kątem innych analizowanych czynników.



Rycina 22. Zgłaszalność chorych na pierwszą kontrolę po leczeniu w zależności od wieku;
1 – chorzy, którzy zgłosili się na kontrolę, 2- chorzy, którzy nie zgłosili się na kontrolę

Tabela 7. Charakterystyka i kryteria kwalifikacji do grup charakteryzujących toksyczność leczenia po pierwszej kontroli od SRS.

Grupa	Liczebność grupy	Kryteria kwalifikacji do grupy
Grupa z progresją objawów i/lub nasilonym odczynem popromiennym	20 (16%)	Nasilenie objawów neurologicznych, nasilenie bólu głowy, zwiększenie dawki sterydów
Grupa ze stabilizacją objawów	44 (36%)	Stabilizacja objawów neurologicznych, bez zmiany dawkowania leków
Grupa z remisją objawów	31 (25%)	Objawy neurologiczne mniejsze, zmniejszenie dawki stosowanych sterydów; pacjenci bez dolegliwości
Grupa chorych, którzy nie zgłosili się na badanie kontrolne	28 (23%)	

5.4.1 Wpływ czynników klinicznych na toksyczność leczenia

a) Wpływ wieku chorych na toksyczność leczenia

Wśród pacjentów, którzy zgłosili się na pierwszą kontrolę po leczeniu mediana wyniosła 62 lata, najmłodszy pacjent miał 29 lat, najstarszy 82.

Dla oceny wpływu wieku na toksyczność leczenia przeprowadzono test analizy wariancji dla prób niepowiązanych. Nie stwierdzono zależności ($p=0,739$)

b) Wpływ płci chorych na toksyczność leczenia

Wśród chorych, którzy zgłosili się na pierwszą kontrolę po leczeniu 49% stanowiły kobiety, 51% stanowili mężczyźni.

Do analizy wpływu płci na toksyczność użyto testu Chi-kwadrat Pearsona. Nie uzyskano statystycznej różnicy ($p=0,787$).

c) Wpływ typu histopatologicznego na toksyczność leczenia

Do oceny wpływu typu histopatologicznego na toksyczność leczenia użyto testu Fishera-Freemana-Haltona. Nie stwierdzono zależności ($p=0,241$).

5.4.2 Wpływ parametru V12 na toksyczność leczenia

Przeanalizowano wpływ parametru suma V12 dla wszystkich ognisk (objętość zdrowego mózgu napromienianego dawką 12 Gy) na toksyczność leczenia. Rozpiętość parametru V12 wśród analizowanych chorych wyniosła od 1,83 cm³ do 84,38 cm³. Do oceny użyto testu analizy wariancji dla prób niepowiązanych. Nie stwierdzono istotności statystycznej ($p=0,319$).

5.4.3 Wpływ zastosowanych marginesów na toksyczność leczenia

Przeanalizowano wpływ zastosowanych marginesów na toksyczność leczenia. W przypadku występowania kilku wartości marginesów dodanych do ognisk u tego samego pacjenta do oceny wybierano największy z nich. Do analizy statystycznej zastosowano test Manna-Whitneya. Nie znaleziono zależności ($p=0,820$).

5.5 Czynniki wpływające na wystąpienie martwicy popromiennej

W przypadku zmian, które spełniały kryteria progresji a w kolejnych dwóch badaniach kontrolnych ich wymiary nie ulegały zmianie lub wskazywały na to wykonane badania perfuzji i dyfuzji rozpoznawano martwicę popromienną. Wśród pacjentów z wykonanym MRI po 6 miesiącach rozpoznanie martwicy wysunięto w przypadku 12 ognisk przerzutowych (6% analizowanych ognisk). Przeanalizowano wpływ zastosowanej dawki, marginesu i parametru V12 na ryzyko wystąpienia martwicy.

5.5.1 Wpływ dawki

Przeanalizowano wpływ zastosowanych dawek na wystąpienie martwicy. Do analizy statystycznej zastosowano test Manna-Whitneya. Nie znaleziono zależności ($p=0,745$)

5.5.2 Wpływ zastosowanego marginesu

Przeanalizowano wpływ zastosowanego marginesu na wystąpienie martwicy. Do analizy statystycznej zastosowano test Manna-Whitneya. Nie znaleziono zależności ($p=0,124$)

5.5.3 Wpływ objętości PTV

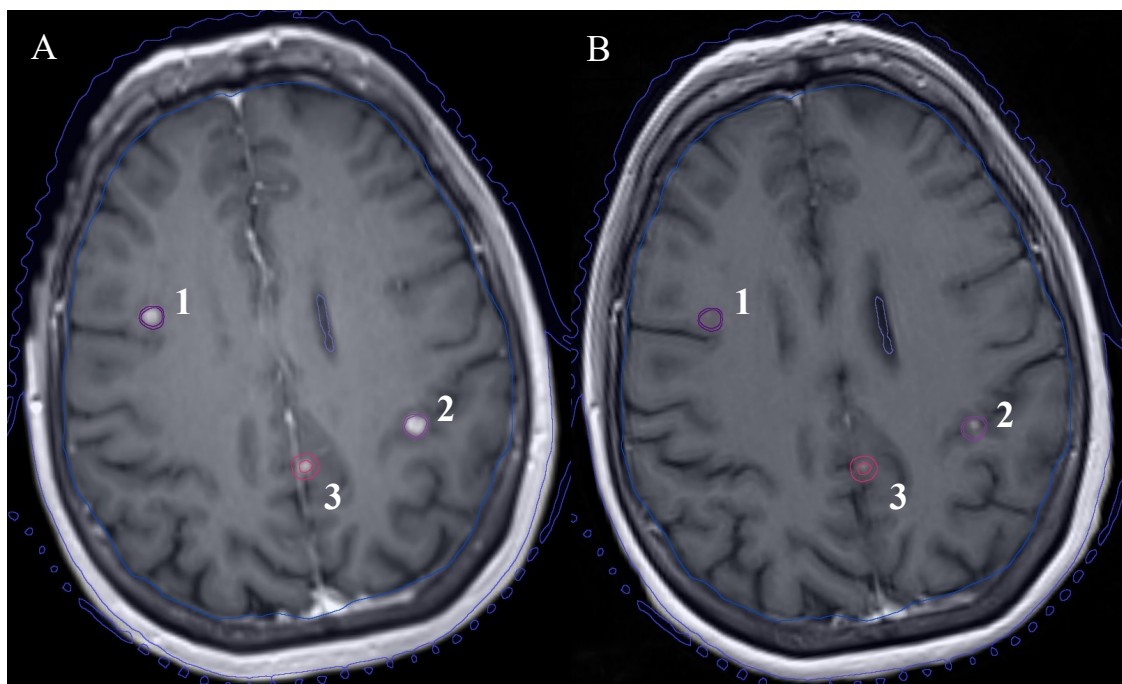
Przeanalizowano wpływ objętości leczonych PTV na wystąpienie martwicy. Do analizy statystycznej zastosowano test Manna-Whitneya. Nie znaleziono zależności ($p=0,549$)

5.5.4 Wpływ parametru V12

Przeanalizowano wpływ parametru V12 na wystąpienie martwicy. Do analizy statystycznej zastosowano test Manna-Whitneya. Nie znaleziono zależności, ale wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej ($p=0,087$)

5.6 Kontrola i ryzyko martwicy ognisk o objętości PTV do 0,5 cm³

Wśród 195 ognisk 71 (36%) charakteryzowało się objętością PTV poniżej 0,5 cm³. SRS w technice SIMT małych zmian wiąże się z teoretycznie większym ryzykiem nietrafienia w zmianę przy nawet niewielkich ruchomościach głowy pacjenta. Przeanalizowano kontrolę ognisk po 6 miesiącach od leczenia w podgrupie. Przykład analizy zmian o objętości PTV poniżej 0,5 cm³ przedstawiono na rycinie 23. Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w tabeli 8.



Rycina 23. Obraz MRI do planowania leczenia (A) oraz MRI wykonany po 6 miesiącach od leczenia (B). Analiza po dokonaniu fuzji obrazów. Zmiany przerzutowe oznaczono numerami od 1 do 3. Wszystkie charakteryzowały się objętością PTV mniejszą niż 0,5 cm³. W kontrolnym MRI po 6 miesiącach uzyskano całkowitą odpowiedź zmiany numer 1, zmiany 2 i 3 uzyskały częściową odpowiedź na leczenie.

Tabela 8. Ilościowa analiza odpowiedzi na leczenie ognisk metastatycznych o objętości PTV poniżej 0,5 cm³

Odpowiedź na leczenie	Ilość ognisk przerzutowych
Stabilizacja	12 (17%)
Odpowiedź częściowa	26(37%)
Odpowiedź całkowita	30 (42%)
Progresja	0 (0%)
Martwica	3 (4%)
Łącznie analizowanych ognisk	71

Przeanalizowano czy zmiany o objętości PTV poniżej 0,5 cm³ wykazują lepszą kontrolę po 6 miesiącach oraz czy istnieje większe ryzyko wystąpienia martwicy z uwagi na niezbędny większy margines PTV.

5.6.1 Kontrola ognisk o objętości PTV poniżej 0,5 cm³ po 6 miesiącach od leczenia

Przeanalizowano kontrolę ognisk o objętości PTV poniżej 0,5 cm³ po 6 miesiącach od leczenia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy kontroli w porównaniu ze zmianami o większej objętości ($p=0,382$).

5.6.2 Martwica popromienna ognisk o objętości PTV poniżej 0,5 cm³ po 6 miesiącach od leczenia

Przeanalizowano wystąpienie martwicy ognisk o objętości PTV poniżej 0,5 cm³ po 6 miesiącach od leczenia. Nie stwierdzono istotnie statystycznego wzrostu ryzyka martwicy w porównaniu ze zmianami o większej objętości ($p=0,541$).

6. DYSKUSJA

Radiochirurgia, pomimo istnienia wielu analiz i opracowań, nadal leży w kręgu zainteresowań badaczy z wielu dziedzin medycyny. W ostatnim czasie obserwujemy dynamiczny rozwój tej metody leczenia. W dobie aktualnych wytycznych stanowi ona podstawowe narzędzie leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego a jej wykorzystanie powinno być rozważone niemal w każdym przypadku chorych z tym rozpoznaniem. Ponadto leczenie mnogich przerzutów do mózgu do niedawna miało znaczenie wyłącznie paliatywne z uwagi na krótkie przewidywane przeżycie tych chorych. W związku z tym wykorzystanie i skuteczność nowej techniki radiochirurgii w leczeniu mnogich przerzutów do mózgu budzi szczególne zainteresowanie. W niniejszej rozprawie doktorskiej mediana przeżycia pacjentów wyniosła 7,17 miesiąca, odsetek przeżyć 6-o miesięcznych wyniósł 57% a rocznych 29%. Pozostaje to w zgodzie z piśmiennictwem, gdzie mediana przeżycia chorych poddanych SRS przerzutów do mózgu wynosi od 7 do 10 miesięcy [135, 142, 143]. W analizie przeprowadzonej przez Stankiewicz i wsp. [144] przeżycia 6-o miesięczne wyniosły 58%, a roczne 39%. W przypadku techniki WBRT większość pacjentów umiera do 6 miesięcy od zakończenia leczenia a w przypadku jedynie leczenia objawowego do 3 miesięcy [119, 120]. Mediana uzyskana w analizie, choć zdecydowanie lepsza niż w przypadku zastosowania napromieniania całego mózgu, ograniczona jest względnie krótkim czasem obserwacji i dużym odsetkiem chorych, którzy nadal żyją pomimo zakończenia obserwacji (ok. 30% chorych).

Na potrzeby rozprawy doktorskiej przeanalizowano wpływ czynników klinicznych na przeżycie pacjentów poddanych radiochirurgii zmian przerzutowych w OUN. Wiedza ta pozwoli nam zrozumieć, u których chorych leczenie takie może mieć istotne znaczenie, a u których marginalne. Nie potwierdzono wpływu wieku na gorsze przeżycie po stosowanej radiochirurgii. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza u osób starszych, u których zdiagnozowano mnogie przerzuty do mózgu. Dotychczas częściej decydowano się u nich wyłącznie na dalsze leczenie objawowe. Stwierdzono natomiast wpływ histopatologii ognisk na przeżycie całkowite. Stwierdzono różnicę pomiędzy rakiem gruczołowym płuca a innymi niedrobnokomórkowymi rakami płuca ($p=0,0003$). Nie stwierdzono różnic w porównaniach pomiędzy innymi kategoriami histopatologicznymi. Podobną korelację w odniesieniu do raka płuca można odnaleźć w piśmiennictwie. Badanie przeprowadzone przez Guo i wsp. [145] wśród 780

pacjentów wykazało znamienne większą medianę przeżycia chorych z gruczolakowatym rakiem płuca względem innych niedrobnokomórkowych raków płuca. Związane może być to z różnicami biologicznymi podtypów histopatologicznych. Badania sugerują, że może mieć to odzwierciedlenie w różnej wrażliwości na leczenie systemowe [146]. Podobne obserwacje w kolejnych badaniach przyczyniły się do stworzenia algorytmu prognozowanego przeżycia pacjentów z przerzutami do mózgu (Graded Prognostic Assessment - GPA). Rozpoznanie histopatologiczne stanowiło jeden z czynników prognostycznych obok wieku, stopnia sprawności, zaawansowania choroby pozaczaskowej i liczby zmian przerzutowych. [147]. W tabeli 9. przedstawiono przykładowe wyliczenia wartości GPA i prognozowane przeżycie u chorych z gruczolakowatym oraz innymi niedrobnokomórkowymi rakami płuca.

Tabela 9. Szacunkowe wartości przeżycia na podstawie skali GPA dla chorych z gruczolakowatym rakiem płuca (A) oraz innymi niedrobnokomórkowymi rakami płuca (B). Dla wyliczenia przyjęto wiek chorych <70 lat, KPS 90-100, brak przerzutów pozaczaskowych oraz więcej niż 5 przerzutów do mózgowia. Wyliczenie na podstawie www.brainmetgpa.com [148]

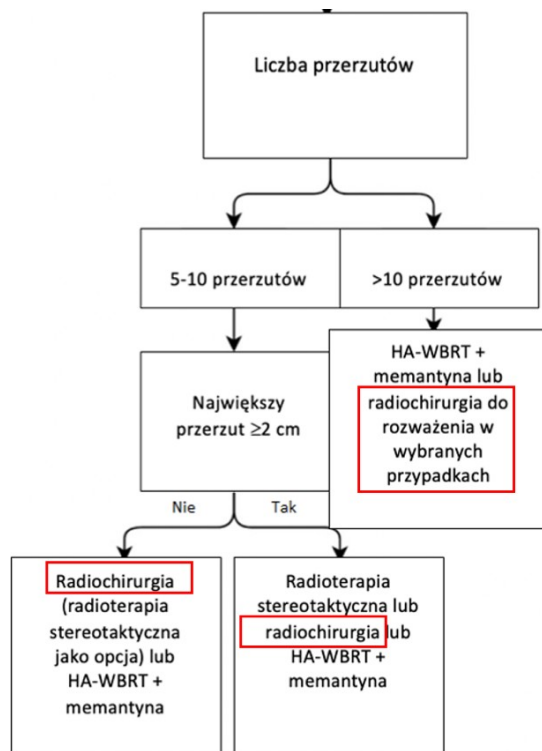
	Rak gruczolakowaty płuca	Inne niedrobnokomórkowe raki płuca
Wiek	<70 lat	<70 lat
KPS	90-100	90-100
Przerzuty pozaczaskowe	Nie	Nie
Ilość przerzutów	Co najmniej 5	Co najmniej 5
EGFR, ALK, PDL-1	ujemne	Brak w skali GPA dla tego typu nowotworów
Mediana przeżycia	30 miesięcy	19 miesięcy

Różnice w medianie przeżycia chorych z rakiem gruczolakowatym względem innych raków niedrobnokomórkowych płuca na przedstawionej rycinie sięgają 11 miesięcy. Powtarzalność tej zależności powinna mieć swoje odzwierciedlenie nie tylko w pracy klinicznej, ale także w metodyce badań naukowych. Częste łączenie raka gruczolakowatego i innych raków niedrobnokomórkowych płuca w jeden termin „raki niedrobnokomórkowe płuca” nie

uwzględnia w późniejszych analizach przytoczonych różnic pomiędzy nimi. Uzasadnionym wydaje się rozgraniczanie obu podtypów histopatologicznych przede wszystkim w ocenie skuteczności leczenia chorych z przerzutami do mózgu. Zestawienie mediany przeżycia pacjentów z przedstawianej rozprawy doktorskiej i uzyskanej w wyliczeniach GPA należy interpretować ostrożnie. Należy pamiętać, że przedstawione w powyższej tabeli wyliczenia dotyczą najkorzystniejszego układu czynników prognostycznych. W realiach pracy klinicznej pacjenci ci niestety nie stanowią większości. Ponadto dostępność zaawansowanego leczenia systemowego, programów terapeutycznych i immunoterapii w krajach, gdzie przeprowadzano analizę GPA jest większa niż w Polsce. Różna jest również mediana obserwacji chorych, a wysoki odsetek chorych przeżywających wiele lat będzie miał istotny wpływ na wydłużenie mediany przeżycia całej grupy. Zastosowanie radiochirurgii zwiększa szanse przeżycia chorych z przerzutami do OUN, co potwierdzono w analizowanej grupie chorych z niniejszej rozprawy. Jednym z czynników prognostycznych skali GPA jest również wiek chorych. W niniejszej rozprawie nie potwierdzono jednak korelacji wieku z przeżyciem pacjentów. Moim zdaniem rozbieżność tą można uzasadnić m.in. różnicami w strukturze wiekowej społeczeństw (skutkującej innymi proporcjami wieku leczonych chorych) oraz ograniczeniami badania.

Zastosowanie radiochirurgii w leczeniu ograniczonej liczby przerzutów do mózgu jest współcześnie przyjętym standardem leczenia. Kontrowersje budzi jednak nadal napromienianie tą metodą wielu ognisk metastatycznych. Nasze wyniki wskazują, że skuteczność analizowanej metody radiochirurgii nie spada wraz ze wzrostem ilości leczonych ognisk przerzutowych. W tym kontekście istotne są wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego w Japonii przez Yamamoto i wsp. [149]. Do analizy zakwalifikowano 1194 chorych, u których przeprowadzono radiochirurgię od 1 do 10 zmian metastatycznych w OUN. Przeanalizowano przeżycie chorych w grupach pacjentów z 2-4 ogniskami oraz 5-10. Nie udowodniono istotnej różnicy w przeżyciu w obu grupach chorych, mediana wyniosła 10,8 miesiąca. Ponadto nie obserwowano zwiększonej toksyczności i gorszej kontroli miejscowej w grupie z większą ilością zmian przerzutowych. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Minnitiiego i wsp. na grupie 40 pacjentów z co najmniej 10 przerzutami do OUN [150]. Dokonano analizy przeżycia, którego mediana także i tutaj wyniosła 10,8 miesiąca. Stwierdzono również znacznie mniejsze zaburzenia funkcji poznawczych niż w przypadku badań, w których napromieniano całe mózgowie.

Odzwierciedlenie braku wpływu ilości zmian na przeżycie znajdujemy w najnowszych wytycznych ASTRO (Rycina 24). Dyskusyjne pozostaje zastosowanie przeżycia jako miernika statystycznego w analizach mnogich zmian przerzutowych w OUN. W przytoczonej powyżej pracy Yamamoto i wsp. odsetek śmierci z powodu progresji wewnątrzczaszkowej wyniósł <10 %. Sugeruje to, że przyczyną większości zgonów nie jest zaawansowanie choroby wewnątrzczaszkowej, ale progresja zewnątrzczaszkowa zmian nowotworowych. Poparcie tej tezy można znaleźć w analizie przeprowadzonej w Centrum Onkologii w Bydgoszczy przez Harata i wsp., gdzie zaawansowana choroba pozaczaszkowa była jednym z czynników prognostycznych wczesnej śmierci u chorych z mnogimi przerzutami do OUN [151]. Wobec skuteczności radiochirurgii (w przedstawianej rozprawie kontrola 6-miesięczna ognisk metastatycznych na poziomie 94%) uzasadnionym wydaje się każdorazowe uwzględnianie choroby pozaczaszkowej w analizie przeżycia. Dalsze badania powinny obejmować poszukiwanie odpowiedniego miernika takiego zaawansowania i jego potencjalnej korelacji z prowadzonym leczeniem przerzutów do OUN.



Rycina 24. Wytyczne leczenia zaawansowanej choroby przerzutowej w OUN na podstawie ASTRO, fragment. Uwagę zwraca radiochirurgia jako opcja terapeutyczna niezależnie od ilości ognisk przerzutowych.

W niniejszym badaniu wykazano, że nie ilość ognisk a objętość choroby śródczaszkowej poddanej radiochirurgii związana jest z rokowaniem. Udało nam się ustalić, że zwiększenie objętości o 1 cm³ wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu o chorego o 2% w okresie roku po leczeniu. W analizie przeprowadzonej w MD Anderson Cancer Center [152] również potwierdzono wpływ objętości leczonych ognisk metastatycznych na kontrolę miejscową i przeżycie pacjentów. Pacjenci z łączną objętością ognisk powyżej 2 cm³ cechowali się gorszym rokowaniem (HR 1,98, p <0,001). Podobną zależność opisano w pracy Routmana i wsp. [153], Wartością graniczną dla gorszego przeżycia całkowitego w tym opracowaniu okazała się sumaryczna objętość zmian powyżej 10 cm³ (HR =1,451). Ograniczeniem i uproszczeniem dla tego typu analiz wydaje się brak uwzględnienia lokalizacji zmian przerzutowych, zwłaszcza większych. Ogniska przerzutowe lokalizujące się w strukturach krytycznych mózgowia mogących mieć wpływ na przeżywalność i na jakość życia np. pień mózgu lub struktury wzgórza mogą przyczyniać się do zgonu nawet przy mniejszych wymiarach. Zachęca to do analizy wieloczynnikowej uwzględniającej zarówno objętość zmian jak i ich lokalizację w kolejnych badaniach. Pomimo ograniczeń, na podstawie przytaczanego piśmiennictwa i uzyskanych wyników wydaje się, że suma objętości jest nadal lepszym czynnikiem prognostycznym niż liczba zmian przerzutowych.

W dyskusji przytoczono wcześniej wpływ znacznego zaawansowania pozaczaszkowego choroby nowotworowej jako głównej przyczyny zgonów pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Fakt ten przemawia za przyjęciem kontroli miejscowej jako ważnego miernika skuteczności radiochirurgii zmian metastatycznych. W rozprawie przeanalizowano kontrolę miejscową ognisk po 6 miesiącach od leczenia i skorelowano z wybranymi czynnikami klinicznymi i fizycznymi.

We wprowadzeniu do niniejszej rozprawy doktorskiej opisano technikę napromieniania wielu przerzutów z wykorzystaniem pojedynczego izocentrum (SIMT). Jest ona odpowiedzią na potrzebę optymalizacji procesu leczenia wobec rosnącej liczby pacjentów i rosnącej liczby ognisk przerzutowych poddawanych leczeniu u poszczególnych chorych. Technika umożliwia napromienienie wielu zmian przerzutowych w bardzo krótkim czasie – napromienienie kilkunastu przerzutów trwa ok. 30 minut. Metoda SIMT zaimplementowana w szerzej dostępnych aparatach typu LINAC stała się konkurencyjna, a pod pewnymi względami lepsza, wobec aparatów CyberKnife i GammaKnife (np. czas leczenia mnogich zmian przy zachowanej wysokiej skuteczności). Kluczowym ograniczeniem może być większa

podatność na błędy geometryczne tej techniki wraz ze wzrostem odległości od izocentrum a co za tym idzie konieczność stosowania dodatkowych marginesów zwiększających ryzyko martwicy popromiennej. Parametrem opisującym relację ogniska przerzutowego do izocentrum jest tzw. distance to isocenter (DTI). Założeniem techniki SIMT jest nie tylko szybkie, ale również skuteczne napromienienie zmian przerzutowych. Pojawiło się pytanie czy odległość zmiany przerzutowej od izocentrum nie wpływa na kontrolę miejscową. W retrospektywnej analizie Krafta i wsp. [154] zbadano czy odległość od izocentrum zwiększa ryzyko nawrotu miejscowego w mnogich przerzutach do mózgu. Grupa badana liczyła 315 pacjentów, u których leczono łącznie 1087 zmian przerzutowych. 140 chorych (708 zmian) leczono techniką SIMT, pozostałych metodą SIST (pojedyncze izocentrum w centrum pojedynczego przerzutu). Po roku nie zaobserwowano wznowy miejscowej u 87% chorych leczonych techniką SIST oraz u 94% napromienianych metodą SIMT. W wykonanej analizie wieloczynnikowej z regresją COX nie stwierdzono wpływu odległości od izocentrum (DTI) na kontrolę miejscową ($p < 0,05$). Podobną analizę przeprowadzono w niniejszej rozprawie doktorskiej. Sprawdzono czy odległość od izocentrum wpływa istotnie na kontrole miejscową leczonych ognisk. Nie stwierdzono istotności statystycznej ($p = 0,967$). Przeanalizowano również czy istnieje zależność pomiędzy DTI a wystąpieniem odpowiedzi całkowitej względem częściowej ($p = 0,704$) oraz odpowiedzi całkowitej względem stabilizacji ($p = 0,419$). W obu przypadkach nie uzyskano istotności statystycznej. Wyniki pozostają w zgodzie z przytaczanym piśmiennictwem. W przypadku pracy Krafta i wsp. mediana DTI wyniosła 47 mm, w analizie niniejszej rozprawy doktorskiej 45 mm. Dyskusyjne pozostaje nadal napromienianie w technice SIMT zmian o bardzo dużej wartości DTI. W swojej analizie fizycznej Nakano i wsp. [155] podjęli próbę zdefiniowania maksymalnej wartości DTI przy akceptowalnym objęciu PTV (95% objętości PTV) zadaną dawką. Na podstawie symulacji geometrycznej ustalono maksymalną odległość od izocentrum jako 76 mm. Wśród 195 ognisk analizowanych w niniejszej rozprawie 6 ognisk (3%) cechowało się parametrem DTI powyżej 76 mm (w pracy Krafta i wsp. największa wartość DTI 82 mm). Zachęca to do poszukiwania implementacji klinicznej przytoczonej analizy teoretycznej i zbadania kontroli miejscowej zmian o bardzo dużych wartościach DTI.

Ważnym aspektem z punktu widzenia zarówno napromienienia zmiany przerzutowej zadaną dawką jak i również ochrony tkanek otaczających jest stopień zgodności rozkładu dawki wynikającego z planu leczenia z okonturowanym guzem. Jednym z parametrów

stosowanych do opisu tej zależności jest indeks konformalności (conformity index, CI). W użyciu jest kilka jego odmian np. RTOG CI, indeks konformalności Paddicka (NCI lub PI). System Brainlab Elements bazuje na tzw. odwróconym indeksie konformalności Paddicka (invPI). Opisuje on, w jakim stopniu 100% objętość izodozy jest zgodna z objętością tarczową. Przyjmuje się, że wartością idealną jest $CI=1$, kiedy izodoza 100% idealnie pokrywa się z konturem struktury PTV. [156] W analizie parametrów fizycznych na potrzeby pracy doktorskiej sprawdzono wpływ parametru CI na kontrolę ognisk przerzutowych w MRI wykonanym 6 miesięcy po leczeniu. Parametr CI w analizowanych zmianach mieścił się w zakresie od 1,09 do 2,97. Nie stwierdzono wpływu parametru CI na kontrolę ($p=0,697$). Stwierdzono natomiast wpływ parametru na odpowiedź ognisk po 6 miesiącach ($p=0,0006$). Wobec uzyskania statystycznej zależności podjęto próbę określenia wartości CI dla braku odpowiedzi i uzyskanej odpowiedzi. Wartość określono jako 1,42. Oznacza to, że ogniska z $CI < 1,42$ cechują się lepszą odpowiedzią miejscową niż ogniska z $CI > 1,42$. Pierwsze doniesienia o możliwej korelacji CI z częstością wznowy miejscowej przerzutów do mózgu pojawiły się w 2018 r. W pracy Aiyamy, Yamamoto i wsp. [157] przeanalizowano 3271 pacjentów leczonych z powodu pojedynczego przerzutu do OUN. Udowodniono wpływ CI na częstość wznowy miejscowej. Podobnie jak w wynikach uzyskanych na potrzeby niniejszej rozprawy stwierdzono, że niższe wartości CI korelowały z mniejszym ryzykiem nawrotu. Stoi to niejako w opozycji do powszechnego przekonania o tym, że wyższe wartości CI powinny korelować z lepszą kontrolą miejscową – wobec objęcia izodozą referencyjną komórek nowotworowych niewidocznych w badaniu obrazowym, a co za tym idzie, będących poza targetem. Jednak powtarzalność tych wyników potwierdza zależność odwrotną. Wymaga to dalszych badań i poszukiwania innych potencjalnych przyczyn takiej zależności. Kolejnym parametrem, który poddano analizie w niniejszej rozprawie doktorskiej jest współczynnik gradientu (GI, gradient index). Opisuje on jak gwałtowny był spadek dawki od izodozy 100% do izodozy 50%, Podobnie jak w przypadku CI przyjmuje się, że idealna wartość $GI = 1$. W analizie nie stwierdzono, aby GI wpływał istotnie na kontrolę miejscową ognisk przerzutowych po 6 miesiącach. Pozostaje to w zgodzie z przytaczanym wyżej piśmiennictwem.

Istotą radiochirurgii jest skuteczne napromienienie zmian przerzutowych przy maksymalnej ochronie tkanek otaczających. Jednym z modyfikowalnych parametrów, który wpływa na objętość napromienianego zdrowego mózgowia jest margines dodawany do guza uwzględniający ruchomość śródfrakcyjną pacjenta, niepewności obrazowania i niepewności

fizyczne. Do guza, określanego w radioterapii jako GTV (gross tumor volume), dodaje się najczęściej 0-2 mm tworząc strukturę PTV (planning target volume). PTV jest strukturą, na którą przepisywana jest dawka terapeutyczna. W niektórych przypadkach (duże zmiany, lokalizacja w strukturach głębokich i pniu mózgu) nie stosuje się marginesu zakładając, że GTV=PTV. Do tej pory brakuje konsensusu dotyczącego jaki margines powinno się zastosować w konkretnych sytuacjach, jak skorelować go z wielkością guza i innymi opisującymi go parametrami fizycznymi jak np. DTI. W chwili obecnej algorytm stosowanych marginesów zależny jest w największym stopniu od stosowanej techniki np. ośrodki wykorzystujące Gamma-Knife najczęściej nie dodają marginesu. W przypadku leczenia na aparatach liniowych istnieje obawa, że ograniczenie wielkości PTV wpłynie negatywnie na kontrolę miejscową ognisk przerzutowych. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Kirkpatricka i wsp. [158] na grupie 49 chorych (łącznie leczono 80 zmian przerzutowych) przeanalizowano wpływ zastosowanego marginesu (1 lub 3 mm) na ryzyko wznowy miejscowej. Mediana przeżycia wyniosła 10,6 miesiąca, nie stwierdzono zależności wobec zastosowanego marginesu. Nie zaobserwowano różnic w częstości wystąpienia wznowy miejscowej w obu grupach. Warty podkreślenia jest fakt, że 5 spośród 6 stwierdzonych martwic popromiennych wystąpiło, gdy zastosowano margines 3 mm. Potwierdza to podejrzenie, że większy margines może korelować z ryzykiem większej toksyczności leczenia. Podobne konkluzje odnośnie braku wpływu marginesu na kontrolę miejscową znajdziemy w pracy Badloe'a i wsp.[159]. W grupie 121 pacjentów przeanalizowano wpływ dodanego do GTV marginesu 2 mm wobec braku jego zastosowania (GTV=PTV). Nie stwierdzono różnic w kontroli miejscowej zmian przerzutowych. W związku ze specyfiką techniki przeanalizowano wpływ zastosowanego marginesu na kontrolę miejscową 195 zmian przerzutowych u 36 chorych z wykonanym MRI mózgowia po 6 miesiącach od leczenia. Najmniejszy zastosowany margines wynosił 0 mm, największy 2 mm. Mediana wyniosła 1 mm. Udowodniono istotny wpływ marginesu na kontrolę ognisk po 6 miesiącach ($p=0,049$). Wobec uzyskanego wyniku podjęto próbę znalezienia najmniejszego dopuszczalnego marginesu dla uzyskania kontroli miejscowej. Ustalono wartość 0,5 mm. Nie stwierdzono, by dalsze zwiększenie marginesu powodowało wzrost kontroli miejscowej. Uzyskanie punktu odcięcia wydaje się istotne z klinicznego punktu widzenia. Nieuzasadnione wydaje się stosowanie marginesu 0 mm i GTV=PTV, może to skutkować większym ryzykiem niepowodzenia leczenia. Potwierdzeniem dla uzyskanej wartości 0,5 mm wydaje się praca Agazaryan i wsp. [160], w której przeanalizowano 51

leczonych zmian przerzutowych. Jednym z analizowanych parametrów była ruchomość śródfrakcyjna pacjentów – mediana wyniosła 0,2 mm. Dopuszczane przez systemy monitorowania ułożenia ExacTrac odchylenie wynosi 0,5 mm. Uzasadnia to konieczność zastosowania marginesu > 0 mm. Kontrowersyjnym pozostaje nadal stosowanie większych marginesów u chorych z dużymi wartościami DTI (>6 cm). Wymaga to dalszych badań. Warte analizy wydaje się też zastosowanie wymaganego 0,5 mm w przypadku zmian zlokalizowanych z strukturach newralgicznych mózgowia takich jak np. pień mózgu czy wzgórze. O ile udowodniono, że zastosowanie marginesu co najmniej 3 mm wiąże się z większym ryzykiem martwicy brak jest badań odnośnie takiej zależności dla 0,5 mm.

Istotnym predyktorem kontroli miejscowej ognisk przerzutowych wydaje się być zastosowana dawka promieniowania. W piśmiennictwie dostępnych jest wiele opracowań dotyczących tej korelacji. W pracy Shiau i wsp. [161] przeanalizowano 261 leczonych zmian przerzutowych. Mediana stosowanej dawki wyniosła 18,5 Gy (od 10 do 22 Gy). Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, że dłuższy czas wolny od progresji był ściśle związany z wyższą dawką. Stwierdzono, że minimalną dawką, która pozwala osiągnąć dobrą kontrolę miejscową jest dawka 18 Gy. Podobne wnioski znajdujemy w pracy Molenaara i wsp. [162]. Analizie poddano 150 zmian przerzutowych leczonych radiochirurgią. Stosowane dawki mieściły się w przedziale 12-25 Gy, mediana wyniosła 21 Gy. Stwierdzono, że kontrola miejscowa ognisk związana była z zastosowaniem dawki >15 Gy. Ciekawych wniosków dostarcza praca Mohamadiego i wsp. [163], w której przeanalizowano 3038 zmian przerzutowych w obrębie OUN o średnicy mniejszej lub równej 2 cm. Wykazano, że zastosowanie dawki 24 Gy wiązało się z lepszą kontrolą miejscową niż zastosowanie dawek niższych. W niniejszej rozprawie doktorskiej przeprowadzono analizę wpływu zastosowanej dawki na kontrolę ognisk 6 miesięcy po leczeniu. Nie wykazano istotnego wpływu ($p=0,360$). Analiza wydaje się być początkowo w sprzeczności z przytaczanym piśmiennictwem, gdzie dawka miała istotny wpływ na kontrolę miejscową. Warto jednak zwrócić uwagę na ograniczenia. Rozpiętość dawki w niniejszej rozprawie doktorskiej wyniosła 15-24 Gy, mediana 20 Gy. Tylko jedno ognisko napromienione zostało dawką <16 Gy. Rozpiętość dawek mieści się zatem w zakresie wartości z przytaczanego piśmiennictwa, dla których prawdopodobieństwo uzyskania dobrej kontroli miejscowej jest wysokie. Uzyskanie braku związku zastosowanej dawki z wynikami leczenia w analizie wydaje się wynikać z generalnie wysokiej skuteczności metody w zakresie stosowanych dawek.

Duże nadzieje i kontrowersje zarazem związane są z kojarzeniem nowoczesnych terapii leczenia systemowego i radiochirurgii przerzutów do OUN. Zwiększająca się liczba pacjentów poddawanych leczeniu celowanemu lub immunoterapii obliuguje do poszukiwania możliwych korzyści wynikających z kojarzenia obu metod leczenia. Dedykowaną analizę wykonano w badanej grupie chorych z wykonanym MRI mózgowia po 6 miesiącach od leczenia. U 13 pacjentów (36%) w pierwszych 4 miesiącach po zastosowanej radiochirurgii ognisk przerzutowych OUN stosowano immunoterapię lub leczenie celowane. Sprawdzone wpływ zastosowanego leczenia systemowego na kontrolę (stabilizacja, odpowiedź częściowa lub całkowita) ognisk przerzutowych po 6 miesiącach od leczenia. Jako punkt odcięcia dla czasu podania leczenia systemowego przyjęto 4 miesiące od czasu zakończenia radioterapii, 2 miesiące przed MRI mózgowia wykorzystywanym z analizie oceny odpowiedzi. Jest to związane z podawanym w piśmiennictwie czasem 4-8 tygodni, w którym można obserwować mierzalne efekty immunoterapii [164]. Co interesujące wpływ na kontrolę miejscową znajdował się na granicy istotności statystycznej ($p=0,066$). Wobec powyższego podobną analizę przeprowadzono dla odpowiedzi ognisk po 6 miesiącach (tylko odpowiedź częściowa lub całkowita) i uzyskano istotność statystyczną ($p=0,026$). Zastosowano asymptotyczny iloraz szans i uzyskano wartość $p=0,030$ dla ilorazu 2,55 czyli osoby, u których włączono immunoterapię lub leczenie celowane mają 2,55 większą szansę na uzyskanie odpowiedzi w porównaniu do osób, u których jej nie włączono. Sprawdzone również wpływ rozpoznania histopatologicznego na uzyskaną zależność. Stwierdzono istotność statystyczną ($p=0,0001$). W oparciu o wcześniejsze analizy zbadano zależność pomiędzy rozpoznaniem histopatologicznym raka gruczołowego płuca a innymi kategoriami histopatologicznymi. Uzyskano istotność statystyczną ($p<0,001$). Pozostaje to w zgodzie z piśmiennictwem. W badaniu Abdulhaleema i wsp. [165] retrospektywnie porównano 80 chorych z 235 przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym leczonych SRS lub SRS w skojarzeniu z inhibitorami punktów kontrolnych. Stwierdzono istotny wpływ dodanej immunoterapii na częstość wznowy miejscowej w OUN w pierwszym roku od leczenia – 10 % ryzyko wznowy miejscowej dla samodzielnego SRS vs 1,1 % dla terapii skojarzonej. Wiele dowodów wskazuje również na wpływ postępowania skojarzonego na przeżycie całkowite. W opublikowanej pracy Chen i wsp. [166] przeanalizowano wpływ immunoterapii opartej o inhibitory punktów kontrolnych lub anty-CTLA4 skojarzonych z radiochirurgią w leczeniu przerzutów do mózgu na przeżycie całkowite i toksyczność. Do badania włączono grupę 260 pacjentów, u których

leczono łącznie 623 ogniska. 181 chorych poddano wyłącznej radiochirurgii lub radioterapii stereotaktycznej, 79 chorych napromieniano w skojarzeniu z immunoterapią. Dołączenie immunoterapii wiązało się z wydłużeniem przeżycia z 12,9 miesiąca u chorych poddawanych jedynie radioterapii do 14,5 miesiąca u pacjentów z dodanym leczeniem systemowym po napromienianiu. Radiochirurgia lub radioterapia stereotaktyczna w połączeniu z jednoczasową immunoterapią wydłużała przeżycie chorych aż do 24,7 miesiąca bez wpływu na toksyczność. Podobne obserwacje poczyniono u chorych z potwierdzoną mutacją receptora EGFR. W retrospektywnej metaanalizie Dong i wsp. [167] przeanalizowano 1194 pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR. Zastosowanie połączenia TKI + SRS wiązało się ze wzrostem czasu wolnego od progresji wobec samego SRS. Zastosowanie inhibitora receptora kinazy tyrozynowej w skojarzeniu z radiochirurgią również wiąże się również ze wzrostem przeżycia całkowitego. W badaniu Yomo i wsp. [168] retrospektywnie przeanalizowano grupę 1194 pacjentów, wśród których 238 otrzymało leczenie anty-EGFR po radiochirurgii przerzutów do OUN. Zastosowanie leczenia celowanego wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego z 11 miesięcy do 25,5 miesiąca. Co ciekawe, stosowanie inhibitorów wiązało się z większym ryzykiem dystalnej progresji wewnątrzczaszkowej. Wobec jednoznacznych dowodów skuteczności leczenia skojarzonego pojawia się również pytanie kiedy dołączyć leczenie celowane lub immunoterapię do SRS. Pewnych wskazówek dostarcza badanie Porte i wsp. [169]. Przeanalizowano w nim 51 pacjentów z 84 przerzutami do mózgowia leczonych SRS i immunoterapią w różnej sekwencji. Chorych zakwalifikowano do 3 grup: pacjentów leczonych immunoterapią przed SRS, leczonych SRS i immunoterapią jednocześnie (w dostępnym piśmiennictwie definiowano jednoczasowość jako podaż do 30 dni od zakończenia SRS) oraz SRS z następczą immunoterapią. Największy roczny odsetek chorych bez progresji miejscowej zaobserwowano u chorych leczonych jednocześnie (49,6%) oraz z następczą immunoterapią (34,2%) wobec 24,1% chorych poddanych immunoterapii przed SRS. Wynika to najprawdopodobniej z efektów radiochirurgii. Podczas SRS dochodzi, oprócz zmian dotyczących komórek nowotworowych i ich mikrośrodowiska, do uszkodzenia bariery krew – mózg. Umożliwia to lepszą penetrację leków do OUN, efektu tego nie zaobserwujemy przed napromienianiem.

Niniejsza rozprawa doktorska dostarcza kolejnych dowodów na korzyści wynikające z łączenia nowoczesnych metod leczenia nowotworów: SRS i immunoterapii lub leczenia celowanego. Należy zawsze dążyć do wykorzystania takich opcji leczenia, gdy jest ono

dostępne i są ku temu przesłanki. Trzeba dążyć do jak najszybszego wdrożenia leczenia systemowego, gdyż kontrola miejscowa wydaje się lepsza, gdy zastosujemy je do 30 dni od zakończenia radioterapii. Leczenie przerzutów do mózgu powinno być zawsze leczeniem towarzyszącym leczeniu ogniska pierwotnego. W przytaczanym wcześniej piśmiennictwie stwierdzono, że <10 % zgonów związanych jest z progresją wewnątrzczaszkową. Kontrola ogniska pierwotnego i choroby pozaczaszkowej wydaje się zatem kluczowa. Rola skutecznego leczenia systemowego jest w tym procesie niezaprzeczalna.

Wysoka rozdzielczość dostępnych metod obrazowania, pojawianie się nowych sekwencji MRI stwarzają nie tylko duże możliwości diagnostyczne, ale mogą być przyczyną trudności w planowaniu leczenia, weryfikacji dozymetrycznej i samym leczeniu. Wśród 195 ognisk przeanalizowanych w MRI po 6 miesiącach od leczenia 71 (36%) charakteryzowało się objętością PTV poniżej 0,5 cm³. Wybór punktu odcięcia dla objętości związany był z trudnościami dozymetrycznymi zmian poniżej <0,5 cm³ oraz progim błędu dokładności ułożenia na aparacie terapeutycznym dla systemu ExacTrac (do 0,5 mm). Istniały obawy, że zmiany o tak małej objętości mogą znajdować się częściowo poza obszarem napromienianym w związku z ruchomością śródfrakcyjną. Stwarzałyby to potencjalne ryzyko złej kontroli miejscowej zmian leczonych i wzrost ryzyka martwicy popromiennej w tym obszarze. W badaniu przeprowadzonym przez Moraesa i wsp. [170] przeanalizowano 1533 zmiany przerzutowe o wymiarze poniżej 2 cm. Ogniska przydzielono do 2 grup: ogniska do 1 cm oraz powyżej 1 cm. Stwierdzono, że zmiany metastatyczne o wymiarze do 1 cm charakteryzowały się mniejszym ryzykiem niepowodzenia leczenia i mniejszym ryzykiem martwicy niż zmiany większe. W analizach wykonanych na potrzeby niniejszej rozprawy doktorskiej uzyskano odsetek kontroli miejscowej (stabilizacja, odpowiedź częściowa lub całkowita) w MRI po 6 miesiącach w wymiarze 96%, z czego w 42% przypadków była to odpowiedź całkowita. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy kontroli w porównaniu ze zmianami o większej objętości niż 0,5 cm³ (p=0,382). Podejrzenie martwicy stwierdzono jedynie w przypadku 4 % ognisk. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z ogniskami o większej objętości (p=0,541). Wyniki te są zgodne z przytaczanym piśmiennictwem a nawet rozszerzają uzyskane wyniki o ogniska mniejsze. Nieuzasadnionym wydaje się twierdzenie o wątpliwym bezpieczeństwie i dokładności leczenia zmian poniżej 0,5 cm³. Wysoki odsetek kontroli miejscowej (bliski 100 %) zachęca do leczenia takich ognisk. Moim zdaniem konieczne jest opracowanie innych kryteriów kwalifikacji do leczenia bardzo małych zmian

z uwzględnieniem charakterystycznych cech radiologicznych a nie kierowanie się jedynie wymiarem czy objętością zmian.

Duży nacisk w dyskusji na temat wskazań i ograniczeń w radiochirurgii przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego kładzie się na ocenę toksyczności leczenia. Pomimo precyzji leczenia, ograniczenia wysokiej dawki promieniowania w narządach krytycznych, nadal poszukiwane są idealne parametry i czynniki mogące mieć wpływ na ograniczenie powikłań radiochirurgii. Podobną analizę przeprowadzono na potrzeby niniejszej rozprawy doktorskiej. Sprawdzono wpływ wybranych czynników klinicznych i parametrów na toksyczność leczenia. Spośród 123 analizowanych pacjentów na wizytę kontrolną zgłosiło się 95 chorych (77%). Mediana czasu pierwszej kontroli wyniosła 35 dni po leczeniu. Podczas wizyty kontrolnej przeanalizowano stan chorego, objawy neurologiczne, odczyn popromienny. Całą grupę przeanalizowano statystycznie pod kątem jednorodności (np. wiek, parametr V12 ilość ognisk, suma objętości ognisk) aby wykluczyć wpływ innych czynników na uzyskane wyniki. Stwierdzono istotność statystyczną tylko dla wieku ($p=0,001$). Zaobserwowano gorszą zgłaszalność na pierwszą kontrolę po leczeniu wśród osób starszych. We wcześniejszych analizach nie stwierdzono istotnego wpływu wieku na przeżycie. Istnieje wiele możliwych przyczyn gorszej zgłaszalności pacjentów starszych. Chorzy ci obciążeni są bardzo często schorzeniami towarzyszącymi, mają trudności w poruszaniu się, zgłaszają trudności logistyczne (np. brak transportu, brak możliwości asysty osoby towarzyszącej). Wobec wielu innych potencjalnych przyczyn pominięto uzyskany brak jednorodności względem wieku w późniejszych analizach. Grupa badana była jednorodna pod kątem innych czynników. Dlatego ostrożnie możemy założyć, że wyniki mogą sugerować gorszą tolerancję leczenia u osób starszych, ale wyniki uzyskane w odniesieniu do przeżycia wciąż zachęcają do stosowania tego leczenia.

W grupie 123 pacjentów stabilizację lub poprawę w zakresie kontroli objawów uzyskano u 61% pacjentów. U 20 osób doszło do nasilenia deficytów neurologicznych, nasilenia bólu głowy lub konieczne było zwiększenie dawki sterydów. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia martwicy popromiennej w stosunku do danych z piśmiennictwa. Uznaje się, że zależność wystąpienia martwicy popromiennej jest wprost proporcjonalna do objętości mózgu poddanego wysokim dawką promieniowania czyli np. współczynniki V12 [171] lub objętością zmian napromienianych [172]. Co istotne w naszym badaniu pomimo leczenia mnogich zmian i często dużej łącznej objętości PTV nie wykazano

zwiększonego ryzyka martwicy popromiennej. W pracy Kirkpatricka i wsp. [158] udowodniono wpływ marginesu na ryzyko wystąpienia martwicy popromiennej, 5 z potwierdzonych 6 przypadków dotyczyło zastosowania marginesu 3 mm do GTV. Kontrowersje budzi napromienianie zmian małych, gdzie, w związku z ograniczeniami systemów planowania leczenia i pomiarów dozymetrycznych, niewielki rozmiar guza kompensować należy zwiększaniem marginesu. W rozprawie doktorskiej stosowany margines mieścił się w zakresie 0-2 mm. Nie potwierdzono wpływu tego parametru na ryzyko wystąpienia martwicy. Wynika to z odpowiedniego zbilansowania zastosowanej dawki, zmniejszenia jej przy konieczności zastosowania większego marginesu. Dzięki takiemu postępowaniu udało nam się zachować dobrą kontrolę miejscową bez zwiększenia ryzyka martwicy popromiennej.

Niniejsza analiza opiera się na jednej z największych grup pacjentów z przerzutami do mózgu leczonych radiochirurgią z wykorzystaniem pojedynczego izocentrum [134,135,150,173]. Jest pierwszym znanym nam opracowaniem, które analizuje wpływ na przeżycie i kontrolę miejscową u chorych nie tylko czynników klinicznych, ale też szeregu parametrów fizycznych. Uzyskane wyniki mogą znaleźć swoje implikacje w pracy klinicznej, codziennej pracy specjalistów radioterapii onkologicznej. Niniejsza rozprawa doktorska potwierdza znakomitą skuteczność miejscową i bezpieczeństwo radiochirurgii oraz zachęca do rozważenia tej metody leczenia u większości chorych z przerzutami do mózgu.

Przedstawiona analiza posiada swoje ograniczenia. Badanie miało charakter retrospektywny, co wiąże się z ograniczoną dostępnością danych, brakiem możliwości szczegółowego zaplanowania analizy. Nie ma możliwości zbadania wpływu niektórych czynników klinicznych np. oceny funkcji poznawczych z użyciem dedykowanych narzędzi. Charakter badania nie pozwala również przeanalizować powodów braku zgłaszalności chorych na wizyty kontrolne oraz zaplanowane badania obrazowe. Analiza statystyczna, która potwierdziła jednorodność grupy pod kątem cech klinicznych, liczba pacjentów i przeanalizowanych guzów zmniejsza jednak prawdopodobieństwo niedoszacowania wpływu leczenia na kontrolę miejscową ognisk. Wysoka skuteczność leczenia (>90% kontroli miejscowej) oraz przytaczane w analizie piśmiennictwo dodatkowo sugerują, że niepowodzenie i śmiertelność związane są w największym stopniu z zaawansowaniem pozaczaszkowym choroby lub innymi czynnikami. Ograniczeniem badania jest również stosunkowo krótki follow-up pacjentów. Część chorych żyła nadal po zakończeniu analizy, co może mieć wpływ na zaniżenie obserwowanej mediany przeżycia. Z drugiej strony dłuższe

przeżycie chorych niż oczekiwane zwiększa ryzyko wystąpienia progresji leczonych ognisk w późniejszym czasie. Zachęca to jednak do dalszej obserwacji chorych poddanych analizie i do korekty wyników w kolejnych opracowaniach, a przedstawione rezultaty do skonstruowania badania prospektywnego, które pozwoli na wyeliminowanie niektórych ograniczeń.

Na podstawie przytoczonego piśmiennictwa oraz przeprowadzonych w niniejszej rozprawie analiz podjęto próbę skrótego podsumowania podstawowych parametrów uwzględnianych przy leczeniu ognisk przerzutowych w OUN. Wyniki przedstawiono na Tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie potencjalnych implikacji klinicznych wyników uzyskanych w niniejszej rozprawie doktorskiej uzupełnionych o przytoczone piśmiennictwo.

Parametr	Proponowane zalecenia
Ilość ognisk przerzutowych	Bez wpływu na przeżycie i kontrolę miejscową; radiochirurgia do rozważenia w przypadku każdej ilości ognisk przerzutowych w zależności od stanu ogólnego
Przepisana dawka (1 frakcja)	W zakresie 15-24 Gy; zalecana dawka > 18 Gy; dawka uzależniona od objętości i lokalizacji zmiany
Margines do GTV	0,5 mm; do rozważenia GTV=PTV w przypadku lokalizacji w pniu mózgu
Parametr CI	<1,42
Parametr GI	Jak najniższy
Parametr V12	<10,9 cm ³
Leczenie systemowe	Każdorazowo gdy jest to możliwe; dążyć do leczenia celowanego lub immunoterapii, gdy są ku temu przesłanki i możliwości; terapię rozpocząć do 30 dni od SRS

7. WNIOSKI

- 1) Wyniki leczenia radiochirurgią mnogich przerzutów do mózgu wskazują na wysoki odsetek chorych z długim przeżyciem tj. powyżej roku.
- 2) Nie ilość przerzutów, a łączna objętość choroby wewnątrzczaszkowej ma istotny wpływ na przeżycie
- 3) Radiochirurgia w technice DCA-SIMT jest wysoce skuteczną metodą leczenia miejscowego mnogich przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego
- 4) Czynniki takie jak konformalność rozkładu dawki czy margines mają istotne znaczenie dla kontroli miejscowej ognisk przerzutowych i parametry te należy uwzględnić przy planowaniu i realizacji leczenia
- 5) U większości chorych poddanych radiochirurgii objawy neurologiczne stabilizują się lub ulegają zmniejszeniu. Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych związanych z leczeniem

8. STRESZCZENIA

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Trend zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów w Polsce i na świecie wzrasta. Szacuje się, że u ok. 20% chorych na nowotwory złośliwe wystąpią przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym. Wydłużenie przeżycia chorych związane z rozwojem onkologii i nowocześniejszymi metodami diagnostyki oraz leczenia zwiększy ten odsetek w przyszłości. Głównymi metodami leczenia przerzutów do mózgu są chirurgia, chemioterapia oraz radioterapia. Wydłużające się przeżycie chorych i potrzeba poprawy jakości życia pacjentów wymusiła dynamiczny rozwój radioterapii i radiochirurgii. Radiochirurgia jest to metoda leczenia pozwalająca napromieniać precyzyjnie pojedyncze oraz mnogie zmiany, wysoką dawką promieniowania z maksymalnym oszczędzeniem tkanek otaczających w krótkim czasie.

Cele pracy

Intensywny rozwój radiochirurgii oraz ciągle istniejące nieścisłości w literaturze zadecydowały o postawieniu w rozprawie doktorskiej poniższych celów:

- 1) Ocena przeżycia pacjentów i czynników wpływających na przeżycie w okresie 1 roku po SRS (DCA-SIMT) mnogich ognisk przerzutowych
- 2) Ocena kontroli miejscowej i czynników wpływających na kontrolę miejscową mnogich ognisk przerzutowych w OUN po zastosowaniu SRS w technice DCA-SIMT
- 3) Ocena bezpieczeństwa SRS w technice DCA-SIMT w leczeniu mnogich ognisk przerzutowych w OUN we wczesnym okresie po leczeniu

Metodyka

Analizę retrospektywną oparto na grupie 123 pacjentów Zakładu Neuroonkologii i Radiochirurgii Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy z mnogimi przerzutami do mózgu, u których leczono łącznie 560 zmian przerzutowych. U chorych

przeprowadzono procedurę radiochirurgii stereotaktycznej zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Chorzy z dostępnym badaniem rezonansem magnetycznym mózgowia po 6 miesiącach od zakończenia leczenia zostali włączeni do analizy kontroli miejscowej SRS w technice DCA-SIMT. Łącznie analizie tej poddano 195 ognisk przerzutowych u 36 pacjentów. U 95 chorych, którzy zgłosili się na kontrolę po radioterapii przeanalizowano toksyczność we wczesnym okresie po leczeniu.

Wyniki

Wśród analizowanej grupy 51% chorych stanowili mężczyźni, 49 % kobiety. Mediana wieku pacjentów wyniosła 64 lata, mediana ilości leczonych zmian 4. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był rak niedrobnokomórkowy płuca (66%).

Mediana przeżycia wyniosła 7,2 miesiąca, 16% chorych żyło nadal po zakończeniu analizy. Odsetek 6 – i 12 – miesięcznego przeżycia wyniósł odpowiednio 57% i 29%. W wieloczynnikowej analizie stwierdzono, że suma objętości PTV koreluje z przeżyciem chorych ($p=0,0007$). Nie stwierdzono podobnej zależności dla liczby przerzutów. Wzrost sumarycznej objętości zmian o 1 cm³ zwiększał ryzyko zgonu w przeciągu roku o 2%. Rozpoznanie histopatologiczne raka płaskonabłonkowego korelowało z gorszym rokowaniem. Objawy neurologiczne pozostawały stabilne lub zmniejszyły się u 61% chorych. Nie stwierdzono zależności pomiędzy nasileniem objawów neurologicznych i parametrem V12 ($p=0,319$). Kontrolę miejscową uzyskano w przypadku 93% analizowanych ognisk po 6 miesiącach od leczenia. Zmiany z marginesem co najmniej 0,5 mm wykazywały większą kontrolę miejscową po 6 miesiącach od leczenia ($p=0.049$). Lepsza odpowiedź związana była również z indeksem konformalności (CI) poniżej 1,42 ($p=0,0006$) oraz z otrzymywaniem przez chorych immunoterapii lub leczenia celowanego w przeciągu 4 miesięcy od SRS ($p=0,026$)

Wnioski

- 1) Wyniki leczenia radiochirurgią mnogich przerzutów do mózgu wskazują na wysoki odsetek chorych z długim przeżyciem tj. powyżej roku
- 2) Radiochirurgia w technice DCA-SIMT jest wysoce skuteczną metodą leczenia miejscowego mnogich przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego
- 3) Czynniki takie jak konformalność rozkładu dawki czy margines mają istotne znaczenie dla kontroli miejscowej ognisk przerzutowych i parametry te należy uwzględnić przy planowaniu i realizacji leczenia
- 4) U większości chorych poddanych radiochirurgii objawy neurologiczne stabilizują się lub ulegają zmniejszeniu. Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych związanych z leczeniem

Introduction

The trend of morbidity and mortality due to cancer in Poland and around the world is increasing. It is estimated that approximately 20% of cancer patients will develop metastases in the central nervous system. The extension of patient survival related to the development of oncology and more modern methods of diagnosis and treatment will increase this percentage in the future. The main methods of treating brain metastases are surgery, chemotherapy and radiotherapy. The prolonged survival of patients and the need to improve the quality of life of patients forced the dynamic development of radiotherapy and radiosurgery. Radiosurgery is a treatment method that allows precise irradiation of single and multiple lesions with a high dose of radiation with maximum sparing of surrounding tissues in a short time.

Work goals

The intensive development of radiosurgery and the still existing inaccuracies in the literature led to the following goals in the doctoral dissertation:

- 1) Assessment of patient survival and factors influencing survival within 1 year after SRS (DCA-SIMT) of multiple metastatic lesions
- 2) Assessment of local control and factors influencing local control of multiple metastatic lesions in the CNS after SRS using the DCA-SIMT technique
- 3) Assessment of the safety of SRS using the DCA-SIMT technique in the treatment of multiple metastatic lesions in the CNS in the early period after treatment

Methods

The retrospective analysis was based on a group of 123 patients of the Department of Neuro-oncology and Radiosurgery of the Oncology Center. Franciszek Łukaszczyk in Bydgoszcz with multiple brain metastases, in whom a total of 560 metastatic lesions were

treated. The patients underwent stereotactic radiosurgery in accordance with applicable guidelines. Patients with available brain magnetic resonance imaging 6 months after the end of treatment were included in the analysis of local control of SRS using the DCA-SIMT technique. A total of 195 metastatic lesions in 36 patients were subjected to this analysis. In 95 patients who came for follow-up after radiotherapy, toxicity was analyzed in the early period after treatment.

Results

Among the analyzed group, 51% of patients were men and 49% were women. The median age of the patients was 64 years, the median number of treated lesions was 4. The most common histopathological diagnosis was non-small cell lung cancer (66%). The median survival was 7.2 months, 16% of patients were still alive after the analysis. The 6- and 12-month survival rates were 57% and 29%, respectively. In multivariate analysis, it was found that the sum of PTV volumes correlated with patient survival ($p=0.0007$). No similar relationship was found for the number of metastases. An increase in the total volume of lesions by 1 cm³ increased the risk of death within a year by 2%. Histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma correlated with worse prognosis. Neurologic symptoms remained stable or improved in 61% of patients. There was no correlation between the severity of neurological symptoms and the V12 parameter ($p=0.319$). Local control was achieved in 93% of the analyzed lesions 6 months after treatment. Lesions with a margin of at least 0.5 mm showed greater local control 6 months after treatment ($p=0.049$). Better response was also associated with a conformity index (CI) below 1.42 ($p=0.0006$) and with patients receiving immunotherapy or targeted therapy within 4 months of SRS ($p=0.026$).

Conclusions

- 1) The results of radiosurgery treatment of multiple brain metastases indicate a high percentage of patients with long survival, i.e. over a year
- 2) Radiosurgery using the DCA-SIMT technique is a highly effective method of local treatment of multiple metastases to the central nervous system

- 3) Factors such as conformity of dose distribution or margin are important for local control of metastatic lesions and these parameters should be taken into account when planning and implementing treatment
- 4) In most patients undergoing radiosurgery, neurological symptoms stabilize or improve. There were no significant treatment-related adverse events.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Nayak, L., Lee, E. Q. & Wen, P. Y. Epidemiology of brain metastases. *Curr. Oncol. Rep.* 14, 48–54 (2012).
2. Tabouret, E. et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* 32, 4655–4662 (2012).
3. Barnholtz-Sloan, J.S. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J. Clin. Oncol.* 22, 2865–2872 (2004).
4. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population>
5. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> - dostęp z dnia 09/01/2020.
6. Percy AK, Elveback LR, Okazaki H, Kurland LT. Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations. *Neurology.* 1972 Jan;22(1):40-8. doi: 10.1212/wnl.22.1.40. PMID: 5061838.
7. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology.* 1985 Feb;35(2):219-26. doi: 10.1212/wnl.35.2.219. PMID: 3969210.
8. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22:2865–72.
9. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002 May 15;94(10):2698-705. doi: 10.1002/cncr.10541. PMID: 12173339.
10. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2865-72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149. PMID: 15254054.

11. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol.* 1978;19:579–92.
12. Takakura K, Sano K, Hojo S, Hirano A. *Metastatic tumors of the central nervous system.* Tokyo: Igaku-Shoin; 1982.
13. Pickren JW, Lopez G, Tsukada Y, Lane WW. Brain metastases: an autopsy study. *Cancer Treat Symp.* 1983;2:295–313.
14. Stark AM, Stohring C, Hedderich J, et al. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci.* 2011;18:34–8.
15. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989–90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:143–50.
16. Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, et al. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol.* 2006;1:205–10.
17. Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, et al. Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I nonsmall cell lung cancer with distant metastasis. *Thorax.* 2010;65:241–5.
18. Yawn BP, Wollan PC, Schroeder C, et al. Temporal and genderrelated trends in brain metastases from lung and breast cancer. *Minn Med.* 2003;86:32–7.
19. Lars E. Stenbygaard, Jens B Sørensen & Jens E. Olsen (1997) Metastatic Pattern at Autopsy in non-resectable Adenocarcinoma of the Lung: A Study from a Cohort of 259 Consecutive Patients Treated with Chemotherapy, *Acta Oncologica*, 36:3, 301- 306, DOI: [10.3109/02841869709001267](https://doi.org/10.3109/02841869709001267)
20. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996;78:1781–8.

21. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476-84. doi: 10.1056/NEJM199908123410703. PMID: 10441603.
22. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, Santos-Miranda JA, Le Péchoux C, Tarayre M, Benhamou S, Laplanche A. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol*. 2002 May;13(5):748-54. doi: 10.1093/annonc/mdf123. PMID: 12075744.
23. Fabi A, Felici A, Metro G et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30:10. This survey provides recent data from four Italian cancer centers on brain metastases from solid tumors.
24. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006;17:935–44.
25. Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA, et al. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer*. 2004;101:1760–6.
26. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3608–17.
27. Anders CK, Deal AM, Miller CR, et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer*. 2011;117:1602–11.
28. Albiges L, Andre F, Balleyguier C, et al. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol*. 2005;16:1846–7.

29. Sul J, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Cancer Treat Res.* 2007;136:1–21.
30. Wroński, M., & Arbit, E. (2000). Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients, *Journal of Neurosurgery*, 93(1), 9-18. Retrieved Feb 1, 2022
31. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galicich JH. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology.* 1996;47:187–93.
32. Miyao N, Naito S, Ozono S, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology.* 2011;77:379–84.
33. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, Kshitiz. Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Syst.* 2019 Aug 28;9(2):109-127. doi: 10.1016/j.cels.2019.07.003. PMID: 31465728; PMCID: PMC6716621.
34. Cabezas R, Avila M, Gonzalez J, El-Bachá RS, Báez E, García-Segura LM, Jurado Coronel JC, Capani F, Cardona-Gomez GP, Barreto GE. Astrocytic modulation of blood brain barrier: perspectives on Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2014 Aug 4;8:211. doi: 10.3389/fncel.2014.00211. PMID: 25136294; PMCID: PMC4120694.
35. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2011 Oct 10;11(11):762-74. doi: 10.1038/nri3070. PMID: 21984070; PMCID: PMC3947780
36. Johanson CE, Stopa EG, McMillan PN. The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance. *Methods Mol Biol.* 2011;686:101-31. doi: 10.1007/978-1-60761-938-3_4. PMID: 21082368.
37. Boire A, Zou Y, Shieh J, Macalinao DG, Pentsova E, Massagué J. Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis. *Cell.* 2017 Mar 9;168(6):1101-1113.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.025. PMID: 28283064; PMCID: PMC5405733.

38. Cairncross, J.G., Kim, J.-H. and Posner, J.B. (1980), Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol.*, 7: 529-541. <https://doi.org/10.1002/ana.410070606>
39. Rogers LR. *Neurologic Complications of Cancer*, 2nd ed. Contemporary Neurology Series. *Neuro Oncol.* 2009;11(1):96-97. doi:10.1215/15228517-2008-118
40. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology.* 1993 Sep;43(9):1678-83. doi: 10.1212/wnl.43.9.1678. PMID: 8414011.
41. Lynam LM, Lyons MK, Drzakowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS, Wilkens JA. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Sep;109(7):634-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.05.017. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17601658.
42. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanits S, Lindner K, Grisold W. Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei Patienten mit primären Hirntumoren oder zerebralen Metastasen. Eine Untersuchung des Ludwig Boltzmann Institutes für NeuroOnkologie und der Neurologischen Abteilung des Kaiser Franz Josef Spitals in Wien [The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna]. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Nov 30;114(21-22):911-6. German. PMID: 12528323.
43. Kaal, E.C.A., Taphoorn, M.J.B. & Vecht, C.J. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol* **75**, 15–20 (2005). <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8094-5>
44. Chang EL, Wefel JS, Maor MH, Hassenbusch SJ 3rd, Mahajan A, Lang FF, Woo SY, Mathews LA, Allen PK, Shiu AS, Meyers CA. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery.* 2007 Feb;60(2):277-83; discussion 283-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000249272.64439.B1. PMID: 17290178.
45. Sze, G., Milano, E., Johnson, C. & Heier, L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **11**, 785–791 (1990).

46. Schellinger, P. D., Meinck, H. M. & Thron, A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J. Neurooncol.* 44, 275–281 (1999).
47. Pope WB. Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:89-112. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00007-4. PMID: 29307364; PMCID: PMC6118134.
48. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiotti R, Ahluwalia MS, Nayak L, Peters S, Arvold ND, Harsh GR, Steeg PS, Chang SD. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jan 17;5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y. PMID: 30655533.
49. Mills, S. J., Thompson, G. & Jackson, A. Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of cerebral metastases. *Cancer Imag.* 12, 245–252 (2012).
50. Desprechins, B. et al. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 20, 1252–1257 (1999).
51. Sternberg, E. J., Lipton, M. L. & Burns, J. Utility of diffusion tensor imaging in evaluation of the peritumoral region in patients with primary and metastatic brain tumors. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 35, 439–444 (2014).
52. Gharzeddine K, Hatzoglou V, Holodny AI, Young RJ. MR Perfusion and MR Spectroscopy of Brain Neoplasms. *Radiol Clin North Am.* 2019 Nov;57(6):1177-1188. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.008. PMID: 31582043.
53. Kosaka, N. et al. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *AJR Am. J. Roentgenol.* 190, W365–W369 (2008).
54. Hutterer, M. et al. [¹⁸F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro-oncology* 15, 341–351 (2013).
55. Maroldi, R., Ambrosi, C. & Farina, D. Metastatic disease of the brain: extra-axial metastases (skull, dura, leptomeningeal) and tumour spread. *Eur Radiol* 15, 617–626 (2005).

56. Grant FC: Concerning intracranial malignant metastases: their frequency and the value of surgery in their treatment. *Ann Surg* 1926;84:635–646.
57. Oldberg E: Surgical considerations of carcinomatous metastases of the brain. *JAMA* 1933;101:1458– 1462
58. Frazier JL, Michael L, Weingart JD: Surgical management of intracranial metastases; in Kleinberg LR (ed): *Brain Metastasis: A Multidisciplinary Approach*. New York, Demos Medical Publishing, 2008, pp 77–106
59. Carapella CM, Gorgoglione N, Oppido PA. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Curr Opin Oncol*. 2018 Nov;30(6):390-395. doi: 10.1097/CCO.0000000000000484. PMID: 30142093.
60. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494-500. doi: 10.1056/NEJM199002223220802. PMID: 2405271.
61. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):583-90. doi: 10.1002/ana.410330605. PMID: 8498838.
62. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 10;24(8):1289-94. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6235. PMID: 16525184.
63. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD, Andrews DW, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Linskey ME. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010 Jan;96(1):33-43. doi: 10.1007/s11060-009-0061-8. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19960230; PMCID: PMC2808516.
64. Salvati M, Tropeano MP, Maiola V, et al. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol Sci* 2018; 39: 671 – 677.
65. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, Lang FF, Sawaya R. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain

- metastasis. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):181-9. doi: 10.3171/2009.11.JNS09659. PMID: 20035574.
66. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2015; 122:1132 – 1143.
 67. Kamp MA, Fischer I, Buehner J, et al. 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression. *Oncotarget* 2016; 7:66776 – 66789.
 68. FRENCH JD, WEST PM, VON AMERONGEN FK, MAGOUN HW. Effects of intracarotid administration of nitrogen mustard on normal brain and brain tumors. *J Neurosurg.* 1952 Jul;9(4):378-89. doi: 10.3171/jns.1952.9.4.0378. PMID: 14946578
 69. Park CK, Kim DG. Historical background. *Prog Neurol Surg.* 2012;25:1-12. doi: 10.1159/000331070. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22236664.
 70. Venur VA, Karivedu V, Ahluwalia MS. Systemic therapy for brain metastases. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:137-153. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00011-6. PMID: 29307351.
 71. Eichler, A., Chung, E., Kodack, D. et al. The biology of brain metastases—translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 8, 344–356 (2011). <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.58>
 72. D. Fortin, “ The Blood-Brain Barrier: Its Influence in the Treatment of Brain Tumors Metastases”, *Current Cancer Drug Targets* 2012; 12(3) . <https://doi.org/10.2174/156800912799277511>
 73. Lockman PR, Mittapalli RK, Taskar KS, Rudraraju V, Gril B, BohnKA, et al. Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breastcancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(23):5664–78. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1564.28.
 74. Brastianos, P. K., Carter, S. L., Santagata, S., Cahill, D. P., Taylor-Weiner, A., Jones, R. T., ... Hahn, W. C. (2015). *Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. Cancer Discovery, 5(11), 1164–1177.* doi:10.1158/2159-8290.cd-15-0369
 75. Rochet NM, Dronca RS, Kottschade LA, Chavan RN, Gorman B, Gilbertson JR, et al. Melanoma brain metastases and vemurafenib: need for further investigation. *Mayo Clin Proc* 2012;87:976–81.43.

76. Maillet D, Martel-Lafay I, Arpin D, Perol M. Ineffectiveness of crizo-tinib on brain metastases in two cases of lung adenocarcinoma with EML4-ALK rearrangement. *J Thorac Oncol* 2013;8:e30–1.44.
77. Musolino A, Ciccolallo L, Panebianco M, Fontana E, Zanoni D, Bozzetti C, et al. Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer* 2011;117:1837–46.45.
78. Hubbs, J.L., Boyd, J.A., Hollis, D., Chino, J.P., Saynak, M. and Kelsey, C.R. (2010), Factors associated with the development of brain metastases. *Cancer*, 116: 5038-5046.doi:10.1002/cncr.25254
79. de Langen AJ, Smit EF. Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. January 2017:46-58. doi:10.1177/1758834016670555
80. F. Barlesi, R. Gervais, H. Lena, J. Hureau, H. Berard, D. Paillotin, S. Bota, I. Monnet, A. Chajara, G. Robinet. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Annals of Oncology* 2011, Volume 22, Issue 11, Pages 2466-2470, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr003>.
81. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Léna H, Gouva S, Dabouis G, Bennouna J, Souquet PJ, Balmes P, Thiberville L, Fournel P, Quoix E, Riou R, Rebattu P, Pérol M, Paillotin D, Mornex F. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol*. 2001 Jan;12(1):59-67. doi: 10.1023/a:1008338312647. PMID: 11249050.
82. Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM, Salgado E, Gurrpide A, Garcia-Foncillas J, Aristu JJ, Claver A, Bosch A, Lopez-Picazo JM, Martin-Algarra S, Brugarolas A, Calvo E. Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Oncology*. 2003;64(1):28-35. doi: 10.1159/000066520. PMID: 12457029.
83. Lee, D.H., Han, J.-Y., Kim, H.T., Yoon, S.J., Pyo, H.R., Cho, K.H., Shin, S.-H., Yoo, H., Lee, S.-H. and Lee, J.S. (2008), Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain

- radiotherapy administered first. *Cancer*, 113: 143-149.
<https://doi.org/10.1002/cncr.23526>
84. Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK, Chang JY, Wefel JS, McGovern SL, Garland LL, Chen SS, Holt J, Liao Z, Brown P, Sulman E, Heymach JV, Kim ES, Stea B. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):895-902. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1174. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23341526; PMCID: PMC3577951.
85. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, Pickup K, Jordan A, Hickey M, Grist M, Box M, Johnström P, Varnäs K, Malmquist J, Thress KS, Jänne PA, Cross D. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res*. 2016 Oct 15;22(20):5130-5140. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27435396.
86. Park S, Lee MH, Seong M, Kim ST, Kang JH, Cho BC, Lee KH, Cho EK, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. A phase II, multicenter, two cohort study of 160 mg osimertinib in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease who progressed on prior EGFR TKI therapy. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1397-1404. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.017. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32634610.
87. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Jänne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1011-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22954507; PMCID: PMC3936578.
88. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, Zhou C, Shreeve SM, Selaru P, Polli A, Schnell P, Wilner KD, Wiltshire R, Camidge DR, Crinò L. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1881-8. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0539. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25624436; PMCID: PMC4451171.

89. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, Morcos PN, Lee RM, Garcia L, Yu L, Boisserie F, Di Laurenzio L, Golding S, Sato J, Yokoyama S, Tanaka T, Ou SH. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1119-28. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70362-6. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25153538.
90. Crinò L, Bronte G, Bidoli P, Cravero P, Minenza E, Cortesi E, Garassino MC, Proto C, Cappuzzo F, Grossi F, Tonini G, Sarobba MG, Pinotti G, Numico G, Samaritani R, Ciuffreda L, Frassoldati A, Bregni M, Santo A, Piantedosi F, Illiano A, De Marinis F, Tamberi S, Giannarelli D, Delmonte A. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019 Mar;129:35-40. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.12.025. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30797489.
91. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. (2004). Cancer statistics, 2004. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 54: 8–29.
92. Lassen U, Kristjansen PEG, Hansen HH (1995). Brain metastases in small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 6: 941–944.
93. Lee JS, Murphy WK, Glisson BS et al. (1989). Primary chemotherapy of brain metastasis in small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 7: 916–922.
94. Kristjansen PE, Soelberg Sorensen P, Skov Hansen M et al. (1993). Prospective evaluation of the effect on initial brain metastases from small cell lung cancer of platinum-etoposide based induction chemotherapy followed by an alternating multidrug regimen. *Annals of Oncology* 4: 579–583.
95. Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H et al. (1993). Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)* 29a: 1696–1699.
96. Chen G, Huynh M, Chen A et al. (2008). Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 9: 35–38.

97. Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G et al. (2002). Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radio-therapy in patients with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology* 20: 3644–3650.
98. Leone JP, Lee AV, Brufsky AM. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. *Cancer Med.* 2015 Jul;4(7):989-94. doi: 10.1002/cam4.439. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25756607; PMCID: PMC4529337.
99. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G, Bardella L. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases. *Tumori.* 1993 Oct 31;79(5):359-62. PMID: 8116083.
100. Eichler AF, Kuter I, Ryan P, Schapira L, Younger J, Henson JW. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer.* 2008 Jun;112(11):2359-67. doi: 10.1002/cncr.23468. PMID: 18361426.
101. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Bamias A, Carina M, Klouvas G, Skarlos D; Hellenic Cooperative Oncology Group. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol.* 2005 Jan;71(1):61-5. doi: 10.1007/s11060-004-9176-0. PMID: 15719277.
102. Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene.* 2003 Sep 29;22(42):6570-8. doi: 10.1038/sj.onc.1206779. PMID: 14528282.
103. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 Jan;17(1):33-48. doi: 10.1038/s41571-019-0268-3. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31548601.
104. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987 Jan 9;235(4785):177-82. doi: 10.1126/science.3798106. PMID: 3798106.
105. Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, Tsuda H, Suzuki J, Kono Y, Honda N, Kodaira M, Yamamoto H, Yunokawa M, Shimizu C, Hasegawa K, Kanayama Y, Nozaki S, Kinoshita T, Wada Y, Tazawa S, Takahashi K, Watanabe Y, Fujiwara Y. ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med.* 2013

- Nov;54(11):1869-75. doi: 10.2967/jnumed.112.118612. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24029656.
106. Le Scodan R, Jouanneau L, Massard C, Gutierrez M, Kirova Y, Cherel P, Gachet J, Labib A, Mouret-Fourme E. Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER-2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death. *BMC Cancer*. 2011 Sep 19;11:395. doi: 10.1186/1471-2407-11-395. PMID: 21929800; PMCID: PMC3185282.
 107. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513. PMID: 25693012; PMCID: PMC5584549.
 108. Lin NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, Roché H, Liu MC, Greil R, Ciruelos E, Loibl S, Gori S, Wardley A, Yardley D, Brufsky A, Blum JL, Rubin SD, Dharan B, Steplewski K, Zembryki D, Oliva C, Roychowdhury D, Paoletti P, Winer EP. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Feb 15;15(4):1452-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1080. PMID: 19228746.
 109. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS, Melisko ME, Hess KR, Connolly RM, Van Poznak CH, Niravath PA, Puhalla SL, Ibrahim N, Blackwell KL, Moy B, Herold C, Liu MC, Lowe A, Agar NY, Ryabin N, Farooq S, Lawler E, Rimawi MF, Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Lin NU. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022: A Phase II Trial of Neratinib for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 20;34(9):945-52. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0343. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26834058; PMCID: PMC5070554.
 110. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Okines A, Abramson V, Bedard PL, Oliveira M, Mueller V, Zelnak A, DiGiovanna MP, Bachelot T, Chien AJ, O'Regan R, Wardley A, Conlin A, Cameron D, Carey L, Curigliano G, Gelmon K, Loibl S, Mayor J, McGoldrick S, An X, Winer EP. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin*

Oncol. 2020 Aug 10;38(23):2610-2619. doi: 10.1200/JCO.20.00775. Epub 2020 May 29. PMID: 32468955; PMCID: PMC7403000.

111. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, Atkins M, Buzaid A, Skarlos D, Rankin EM. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2101-7. doi: 10.1200/JCO.2004.11.044. PMID: 15169796.
112. Larkin JM, Hughes SA, Beirne DA, Patel PM, Gibbens IM, Bate SC, Thomas K, Eisen TG, Gore ME. A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma. *Br J Cancer*. 2007 Jan 15;96(1):44-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6603503. Epub 2006 Dec 5. PMID: 17146474; PMCID: PMC2360201.
113. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, Puzanov I, Hauschild A, Robert C, Algazi A, Mortier L, Tawbi H, Wilhelm T, Zimmer L, Switzky J, Swann S, Martin AM, Guckert M, Goodman V, Streit M, Kirkwood JM, Schadendorf D. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1087-95. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23051966.
114. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, Chiarion-Sileni V, Thomas L, Lesimple T, Mortier L, Moschos SJ, Hogg D, Márquez-Rodas I, Del Vecchio M, Lebbé C, Meyer N, Zhang Y, Huang Y, Mookerjee B, Long GV. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):863-873. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1. Epub 2017 Jun 4. PMID: 28592387; PMCID: PMC5991615.
115. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, Pilla L, Ridolfi R, Santinami M, Testori A, Simeone E, Guidoboni M, Maurichi A, Orgiano L, Spadola G, Del Vecchio M, Danielli R, Calabrò L, Annesi D, Giannarelli D, Maccalli C, Fonsatti E, Parmiani G, Maio M. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):798-803. doi: 10.1093/annonc/mdu577. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25538176.

116. Lenz M, Freid JR. METASTASES TO THE SKELETON, BRAIN AND SPINAL CORD FROM CANCER OF THE BREAST AND THE EFFECT OF RADIOTHERAPY. *Ann Surg.* 1931 Jan;93(1):278-93. doi: 10.1097/00000658-193101000-00036. PMID: 17866472; PMCID: PMC1398734.
117. CHAO JH, PHILLIPS R, NICKSON JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer.* 1954 Jul;7(4):682-9. doi: 10.1002/1097-0142(195407)7:4<682::aid-cncr2820070409>3.0.co;2-s. PMID: 13172684.
118. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 10;24(8):1295-304. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6185. PMID: 16525185.
119. Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Williston Park).* 1995 Nov;9(11):1205-12; discussion 1212-6, 1219. PMID: 8703690.
120. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris).* 1992;148(6-7):477-87. PMID: 1448668.
121. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993 Jun;33(6):583-90. doi: 10.1002/ana.410330605. PMID: 8498838.
122. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998 Nov 4;280(17):1485-9. doi: 10.1001/jama.280.17.1485. PMID: 9809728.
123. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jul 26;316(4):401-409. doi: 10.1001/jama.2016.9839. Erratum in: *JAMA.* 2018 Aug 7;320(5):510. PMID: 27458945; PMCID: PMC5313044.
124. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases

- treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19801201.
125. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, Moore B, Brisbane I, Ardron D, Holt T, Morgan S, Lee C, Waite K, Bayman N, Pugh C, Sydes B, Stephens R, Parmar MK, Langley RE. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2004-2014. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30825-X. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27604504; PMCID: PMC5082599.
126. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998 Nov;4(11):1313-7. doi: 10.1038/3305. PMID: 9809557.
127. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002 Sep;8(9):955-62. doi: 10.1038/nm749. Epub 2002 Aug 5. PMID: 12161748.
128. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, Bovi JA, Robinson C, Konski A, Khuntia D, Grosshans D, Benzinger TLS, Bruner D, Gilbert MR, Roberge D, Kundapur V, Devisetty K, Shah S, Usuki K, Anderson BM, Stea B, Yoon H, Li J, Laack NN, Kruser TJ, Chmura SJ, Shi W, Deshmukh S, Mehta MP, Kachnic LA; for NRG Oncology. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 1;38(10):1019-1029. doi: 10.1200/JCO.19.02767. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32058845; PMCID: PMC7106984.
129. Lasak JM, Gorecki JP. The history of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009 Aug;42(4):593-9. doi: 10.1016/j.otc.2009.04.003. PMID: 19751866.
130. <https://radiologykey.com/the-history-of-stereotactic-radiosurgery/>
131. Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maitz AH, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery: Part I. The normal rat brain model. *Neurosurgery.* 1992 Aug;31(2):271-9. doi: 10.1227/00006123-199208000-00012. PMID: 1513433.

132. Kamiryo T, Kassell NF, Thai QA, Lopes MB, Lee KS, Steiner L. Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(4):451-9. doi: 10.1007/BF01420308. PMID: 8738396.
133. <https://www.synektik.com.pl/pl/oferta/onkologia/radiochirurgia/nowosc-system-zap-x/>
134. Grandhi R, Kondziolka D, Panczykowski D, Monaco EA 3rd, Kano H, Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases. *J Neurosurg*. 2012 Aug;117(2):237-45. doi: 10.3171/2012.4.JNS11870. Epub 2012 May 25. PMID: 22631694.
135. Hunter GK, Suh JH, Reuther AM, Vogelbaum MA, Barnett GH, Angelov L, Weil RJ, Neyman G, Chao ST. Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1;83(5):1394-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.026. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22209150.
136. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):387-95. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24621620.
137. Huang Y, Chin K, Robbins JR, Kim J, Li H, Amro H, Chetty IJ, Gordon J, Ryu S. Radiosurgery of multiple brain metastases with single-isocenter dynamic conformal arcs (SIDCA). *Radiother Oncol*. 2014 Jul;112(1):128-32. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.009. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24997990.
138. Ruggieri R, Naccarato S, Mazzola R, Ricchetti F, Corradini S, Fiorentino A, Alongi F. Linac-based radiosurgery for multiple brain metastases: Comparison between two mono-isocenter techniques with multiple non-coplanar arcs. *Radiother Oncol*. 2019 Mar;132:70-78. doi: 10.1016/j.radonc.2018.11.014. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30825972.

139. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, Eaton BR, Hattangadi-Gluth JA, Kim MM, Kotecha R, Kraemer L, Li J, Nagpal S, Rusthoven CG, Suh JH, Tomé WA, Wang TJC, Zimmer AS, Ziu M, Brown PD. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2022 Jul-Aug;12(4):265-282. doi: 10.1016/j.prro.2022.02.003. Epub 2022 May 6. PMID: 35534352.
140. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C. PMID: 7713792.
141. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, Bendszus M, Brown PD, Camidge DR, Chang SM, Dancey J, de Vries EG, Gaspar LE, Harris GJ, Hodi FS, Kalkanis SN, Linskey ME, Macdonald DR, Margolin K, Mehta MP, Schiff D, Soffiatti R, Suh JH, van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY; Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e270-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70057-4. Epub 2015 May 27. PMID: 26065612.
142. Rogers SJ, Lomax N, Alonso S, Lazeroms T, Riesterer O. Radiosurgery for Five to Fifteen Brain Metastases: A Single Centre Experience and a Review of the Literature. *Front Oncol*. 2022 May 10;12:866542. doi: 10.3389/fonc.2022.866542. PMID: 35619914; PMCID: PMC9128547.
143. O'Beirn M, Benghiat H, Meade S, Heyes G, Sawlani V, Kong A, Hartley A, Sanghera P. The Expanding Role of Radiosurgery for Brain Metastases. *Medicines (Basel)*. 2018 Aug 14;5(3):90. doi: 10.3390/medicines5030090. PMID: 30110927; PMCID: PMC6165316.
144. Stankiewicz M, Tomasik B, Blamek S. A new prognostic score for predicting survival in patients treated with robotic stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Sci Rep*. 2021 Oct 13;11(1):20347. doi: 10.1038/s41598-021-98847-3. PMID: 34645854; PMCID: PMC8514560.
145. Guo S, Reddy CA, Chao ST, Suh JH, Barnett GH, Vogelbaum MA, Videtic GM. Impact of non-small cell lung cancer histology on survival predicted from the graded prognostic assessment for patients with brain metastases. *Lung Cancer*. 2012 Aug;77(2):389-93. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.03.028. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22542706.

146. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375. Epub 2008 May 27. PMID: 18506025.
147. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, Nesbit E, Kruser TJ, Chan J, Braunstein S, Lee J, Kirkpatrick JP, Breen W, Brown PD, Shi D, Shih HA, Soliman H, Sahgal A, Shanley R, Sperduto WA, Lou E, Everett A, Boggs DH, Masucci L, Roberge D, Remick J, Plichta K, Buatti JM, Jain S, Gaspar LE, Wu CC, Wang TJC, Bryant J, Chuong M, An Y, Chiang V, Nakano T, Aoyama H, Mehta MP. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 10;38(32):3773-3784. doi: 10.1200/JCO.20.01255. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32931399; PMCID: PMC7655019.
148. <https://www.brainmetgpa.com>
149. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24621620.
150. Minniti G, Capone L, Nardiello B, El Gawhary R, Raza G, Scaringi C, Bianciardi F, Gentile P, Paolini S. Neurological outcome and memory performance in patients with 10 or more brain metastases treated with frameless linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2020 May;148(1):47-55. doi: 10.1007/s11060-020-03442-7. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32100230.
151. Harat M, Blok M, Miechowicz I, Kowalewska J. Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastasis in Patients with a Poor Prognosis: Effective or Overtreatment? *Cancer*

- Manag Res. 2020 Dec 7;12:12569-12579. doi: 10.2147/CMAR.S272369. PMID: 33324101; PMCID: PMC7732755.
152. Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, Allen PK, McAleer MF, Chiu MS, Sulman EP, Mahajan A, Guha-Thakurta N, Prabhu SS, Cahill DP, Luo D, Shiu AS, Brown PD, Chang EL. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 1;85(3):656-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.047. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22898384.
 153. Routman DM, Bian SX, Diao K, Liu JL, Yu C, Ye J, Zada G, Chang EL. The growing importance of lesion volume as a prognostic factor in patients with multiple brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Cancer Med.* 2018 Mar;7(3):757-764. doi: 10.1002/cam4.1352. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29441722; PMCID: PMC5852368.
 154. Kraft J, van Timmeren JE, Mayinger M, Frei S, Borsky K, Stark LS, Krayenbuehl J, Zamburlini M, Guckenberger M, Tanadini-Lang S, Andratschke N. Distance to isocenter is not associated with an increased risk for local failure in LINAC-based single-isocenter SRS or SRT for multiple brain metastases. *Radiother Oncol.* 2021 Jun;159:168-175. doi: 10.1016/j.radonc.2021.03.022. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798610.
 155. Nakano H, Tanabe S, Yamada T, Utsunomiya S, Takizawa T, Sakai M, Sasamoto R, Sakai H, Nakano T, Saito H, Ohta A, Kaidu M, Ishikawa H. Maximum distance in single-isocenter technique of stereotactic radiosurgery with rotational error using margin-based analysis. *Radiol Phys Technol.* 2021 Mar;14(1):57-63. doi: 10.1007/s12194-020-00602-2. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33393057.
 156. Moraes FY, Winter J, Atenafu EG, Dasgupta A, Raziee H, Coolens C, Millar BA, Laperriere N, Patel M, Bernstein M, Kongkham P, Zadeh G, Conrad T, Chung C, Berlin A, Shultz DB. Outcomes following stereotactic radiosurgery for small to medium-sized brain metastases are exceptionally dependent upon tumor size and prescribed dose. *Neuro Oncol.* 2019 Feb 14;21(2):242-251. doi: 10.1093/neuonc/noy159. PMID: 30265328; PMCID: PMC6374761.
 157. Aiyama H, Yamamoto M, Kawabe T, Watanabe S, Koiso T, Sato Y, Higuchi Y, Ishikawa E, Yamamoto T, Matsumura A, Kasuya H. Clinical significance of conformity index and gradient index in patients undergoing stereotactic radiosurgery for a single metastatic

- tumor. *J Neurosurg.* 2018 Dec 1;129(Suppl1):103-110. doi: 10.3171/2018.6.GKS181314. PMID: 30544326.
158. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE 2nd, Allen KJ, Duffy E, Hoang JK, Chang Z, Yoo DS, Kelsey CR, Yin FF. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jan 1;91(1):100-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.004. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25442342.
159. Badloe J, Mast M, Petoukhova A, Franssen JH, Ghariq E, van der Voort van Zijp N, Wiggeraad R. Impact of PTV margin reduction (2 mm to 0 mm) on pseudoprogression in stereotactic radiotherapy of solitary brain metastases. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2021 Mar 3;17:40-47. doi: 10.1016/j.tipsro.2021.02.008. PMID: 34007906; PMCID: PMC8111033.
160. Agazaryan N, Tenn S, Lee C, Steinberg M, Hegde J, Chin R, Pouratian N, Yang I, Kim W, Kaprealian T. Simultaneous radiosurgery for multiple brain metastases: technical overview of the UCLA experience. *Radiat Oncol.* 2021 Nov 17;16(1):221. doi: 10.1186/s13014-021-01944-w. PMID: 34789300; PMCID: PMC8597274.
161. Shiau CY, Sneed PK, Shu HK, Lamborn KR, McDermott MW, Chang S, Nowak P, Petti PL, Smith V, Verhey LJ, Ho M, Park E, Wara WM, Gutin PH, Larson DA. Radiosurgery for brain metastases: relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jan 15;37(2):375-83. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00497-x. PMID: 9069310.
162. Molenaar R, Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg.* 2009 Apr;23(2):170-8. doi: 10.1080/02688690902755613. PMID: 19306173.
163. Mohammadi AM, Schroeder JL, Angelov L, Chao ST, Murphy ES, Yu JS, Neyman G, Jia X, Suh JH, Barnett GH, Vogelbaum MA. Impact of the radiosurgery prescription dose on the local control of small (2 cm or smaller) brain metastases. *J Neurosurg.* 2017 Mar;126(3):735-743. doi: 10.3171/2016.3.JNS153014. Epub 2016 May 27. PMID: 27231978.

164. Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, Duran R, Digkha A. Imaging of tumour response to immunotherapy. *Eur Radiol Exp*. 2020 Jan 3;4(1):2. doi: 10.1186/s41747-019-0134-1. PMID: 31900689; PMCID: PMC6942076.
165. Abdulhaleem M, Johnston H, D'Agostino R Jr, Lanier C, LeCompte M, Cramer CK, Ruiz J, Lycan T, Lo HW, Watabe K, O'Neill S, Whitlow C, White JJ, Tatter SB, Laxton AW, Su J, Chan MD. Local control outcomes for combination of stereotactic radiosurgery and immunotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases. *J Neurooncol*. 2022 Mar;157(1):101-107. doi: 10.1007/s11060-022-03951-7. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35166988.
166. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, Ye X, Marciscano AE, Forde PM, Brahmer J, Lipson E, Sharfman W, Hammers H, Naidoo J, Bettegowda C, Lim M, Redmond KJ. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 15;100(4):916-925. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.041. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29485071.
167. Dong K, Liang W, Zhao S, Guo M, He Q, Li C, Song H, He J, Xia X. EGFR-TKI plus brain radiotherapy versus EGFR-TKI alone in the management of EGFR-mutated NSCLC patients with brain metastases. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Jun;8(3):268-279. doi: 10.21037/tlcr.2019.06.12. PMID: 31367540; PMCID: PMC6626863.
168. Yomo S, Serizawa T, Yamamoto M, Higuchi Y, Sato Y, Shuto T, Akabane A, Jokura H, Kawagishi J, Aoyama H. The impact of EGFR-TKI use on clinical outcomes of lung adenocarcinoma patients with brain metastases after Gamma Knife radiosurgery: a propensity score-matched analysis based on extended JLGK0901 dataset (JLGK0901-EGFR-TKI). *J Neurooncol*. 2019 Oct;145(1):151-157. doi: 10.1007/s11060-019-03282-0. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31487030.
169. Porte J, Saint-Martin C, Frederic-Moreau T, Massiani MA, Bozec L, Cao K, Verrelle P, Otz J, Jadaud E, Minsat M, Langer A, Girard N, Créhange G, Beddok A. Efficacy and Safety of Combined Brain Stereotactic Radiotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer with Brain Metastases. *Biomedicines*. 2022 Sep 10;10(9):2249. doi: 10.3390/biomedicines10092249. PMID: 36140349; PMCID: PMC9496146.

170. Moraes FY, Winter J, Atenafu EG, Dasgupta A, Raziee H, Coolens C, Millar BA, Laperriere N, Patel M, Bernstein M, Kongkham P, Zadeh G, Conrad T, Chung C, Berlin A, Shultz DB. Outcomes following stereotactic radiosurgery for small to medium-sized brain metastases are exceptionally dependent upon tumor size and prescribed dose. *Neuro Oncol.* 2019 Feb 14;21(2):242-251. doi: 10.1093/neuonc/noy159. PMID: 30265328; PMCID: PMC6374761.
171. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S20-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091. PMID: 20171513; PMCID: PMC3554255.
172. Nakamura JL, Verhey LJ, Smith V, Petti PL, Lamborn KR, Larson DA, Wara WM, McDermott MW, Sneed PK. Dose conformity of gamma knife radiosurgery and risk factors for complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Dec 1;51(5):1313-9. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01757-6. PMID: 11728692.
173. Palmer JD, Sebastian NT, Chu J, DiCostanzo D, Bell EH, Grecula J, Arnett A, Blakaj DM, McGregor J, Elder JB, Lu L, Zoller W, Addington M, Lonser R, Chakravarti A, Brown PD, Raval R. Single-Isocenter Multitarget Stereotactic Radiosurgery Is Safe and Effective in the Treatment of Multiple Brain Metastases. *Adv Radiat Oncol.* 2019 Sep 16;5(1):70-76. doi: 10.1016/j.adro.2019.08.013. PMID: 32051892; PMCID: PMC7004936.

10. SPIS RYCIN, ZDJĘĆ I TABEL

SPIS RYCIN

Rycina 1. Szacunkowa liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych na świecie od 2020 do 2040, obie płcie, wiek [0-85+] według Global Cancer Observatory	6
Rycina 2. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1980-2013 według Krajowego Rejestru Nowotworów.....	7
Rycina 3. Planowanie WBRT dwuwymiarowe (2D) w oparciu o konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie (A) oraz trójwymiarowe (3D) w oparciu o obraz tomografii komputerowej (B); ryciny własne.....	21
Rycina 4. Przykład konturowania mózgowia do procedury HA-WBRT (A) oraz przykładowy rozkład dawek, uwagę zwracają okolice hipokampa ochronione przed wysoką dawką promieniowania dzięki technice IMRT(B); ryciny własne	22
Rycina 5. Rozkład dawek promieniowania w poszczególnych metodach radioterapii; A – WBRT, całe mózgowie objęte wysoką dawką; B – HA-WBRT, całe mózgowie objęte wysoką dawką z wyjątkiem struktur hipokampa; C – SRS, wysoka dawka tylko w obszarze ognisk przerzutowych, maksymalna ochrona pozostałych struktur mózgu. Ryciny własne	27
Rycina 6. Wizualizacja łuków podczas planowania w systemie Brianlab Element (A) – technika DCA z wykorzystaniem jednego izocentrum (SIMT) oraz trójwymiarowa wizualizacja rozmieszczenia ognisk przerzutowych w mózgu (B); ryciny własne	28
Rycina 7. Schemat postępowania w przypadku ograniczonej liczby przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego na podstawie wytycznych ASTRO [139]. ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, WBRT – radioterapia całego mózgowia, HA-WBRT – radioterapia całego mózgowia z ochroną hipokampa.....	30
Rycina 8. Schemat postępowania w przypadku dużej liczby przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego na podstawie wytycznych ASTRO [139]. ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, WBRT – radioterapia całego mózgowia, HA-WBRT – radioterapia całego mózgowia z ochroną hipokampa.....	32
Rycina 9. Wrysowanie obszarów do napromieniania za pomocą oprogramowania komputerowego (Elements MultiMets SRS, BrainLab, Monachium, Niemcy), materiał własny	38

Rycina 10. Akceptacja planu leczenia, A – prezentacja rozkładu dawki w poszczególnym PTV, B – prezentacja rozkładu we wszystkich ogniskach i w całym mózgu; materiał własny.....	39
Rycina 11. Droga pacjenta od czasu kwalifikacji do leczenia stereotaktyczną radio chirurgią	41
Rycina 12. Krzywe przeżycia (w miesiącach) dla kobiet (K) i mężczyzn (M)	49
Rycina 13. Rozkład ilości pacjentów sklasyfikowanych w poszczególnych kategoriach histopatologicznych – cała grupa badana.....	50
Rycina 14. Krzywe przeżycia dla poszczególnych typów histopatologicznych ognisk przerzutowych (w miesiącach; 1 – rak gruczołowy płuca, 2 – rak płaskonabłonkowy i inne niedrobnokomórkowe raki płuca, 3 – rak piersi, 4 – czerniak złośliwy, 5 – inne typy histopatologiczne).....	50
Rycina 15. Porównanie krzywych przeżycia (w dniach) dla raka gruczołowego płuca (1) i raka płaskonabłonkowego i innych niedrobnokomórkowych raków płuca (2).....	51
Rycina 16. Obraz MRI do planowania leczenia (A) oraz MRI wykonany po 6 miesiącach od leczenia (B). Analiza po dokonaniu fuzji obrazów. Zmiany przerzutowe oznaczono numerami od 1 do 5. W kontrolnym MRI po 6 miesiącach uzyskano częściową odpowiedź zmiany numer 1, zmiany od 2 do 5 zniknęły całkowicie (odpowiedź całkowita). Dla lepszej czytelności ryciny usunięto kontury PTV.....	54
Rycina 17. Rozkład ilości pacjentów sklasyfikowanych w poszczególnych kategoriach histopatologicznych – podgrupa pacjentów z wykonanym MRI po 6 miesiącach	55
Rycina 18. Zależność odpowiedzi ognisk przerzutowych w zależności od wartości parametru CI. 0 – brak odpowiedzi potwierdzonej w MRI, 1- odpowiedź potwierdzona w MRI	58
Rycina 19. Krzywa ROC dla parametru CI w ocenie odpowiedzi ognisk na leczenie po 6 miesiącach.....	59
Rycina 20. Wpływ dodanego marginesu (mm) na kontrolę ognisk po 6 miesiącach; 0 – brak kontroli w MRI po 6 miesiącach, 1- kontrola ogniska w MRI po 6 miesiącach	60
Rycina 21. Krzywa ROC dla wielkości dodanych marginesów w ocenie kontroli ognisk po 6 miesiącach od leczenia.....	60
Rycina 22. Zgłaszalność chorych na pierwszą kontrolę po leczeniu w zależności od wieku; 1 – chorzy, którzy zgłosili się na kontrolę, 2- chorzy, którzy nie zgłosili się na kontrolę.....	62
Rycina 23. Obraz MRI do planowania leczenia (A) oraz MRI wykonany po 6 miesiącach od leczenia (B). Analiza po dokonaniu fuzji obrazów. Zmiany przerzutowe oznaczono numerami	

od 1 do 3. Wszystkie charakteryzowały się objętością PTV mniejszą niż 0,5 cm³. W kontrolnym MRI po 6 miesiącach uzyskano całkowitą odpowiedź zmiany numer 1, zmiany 2 i 3 uzyskały częściową odpowiedź na leczenie..... 66

Rycina 24. Wytyczne leczenia zaawansowanej choroby przerzutowej w OUN na podstawie ASTRO, fragment. Uwagę zwraca radiochirurgia jako opcja terapeutyczna niezależnie od ilości ognisk przerzutowych 71

SPIS ZDJĘĆ

Zdjęcie 1. Porównanie obrazów radiologicznych pacjenta z przerszutami do mózgowia A - obraz CT, B - obraz MRI w sekwencji T2-flair, C - obraz MRI w sekwencji T1 z wykorzystaniem kontrastu gadolinowego [47]	12
Zdjęcie 2. Pierwszy aparat GammaKnife oraz twórca aparatu Lars Laxsell przygotowujący pacjenta do zabiegu – pierwsza w historii radiochirurgia nerwiaka nerwu słuchowego, Sztokholm, 1968 r	24
Zdjęcie 3. Przyspieszacz liniowy marki Varian typu TrueBeam wyposażony w system monitorowania położenia ExacTrac marki BrainLab przystosowany do realizacji radiochirurgii, aparat na wyposażeniu Centrum Onkologii w Bydgoszczy; rycina własna	25
Zdjęcie 4. Nowoczesny przyspieszacz liniowy ZAP-X oparty o technologię żyroskopową [133]. Posiadanie własnych osłon radiologicznych znosi wymóg lokalizowania aparatu w specjalnych pomieszczeniach	26
Zdjęcie 5. Wykonanie maski termoplastycznej, precyzyjne unieruchomienie głowy niezbędne podczas zabiegów wysokiej precyzji w obrębie mózgowia, materiał własny.....	37
Zdjęcie 6. Realizacja radiochirurgii stereotaktycznej przerszutów do OUN na przyspieszaczu liniowym TrueBeam, materiał własny	40
Zdjęcie 7. Monitorowanie ułożenia pacjenta podczas radiochirurgii systemem pozycjonowania ExacTrac. Technika wykorzystuje detektory podczerwieni (A) do lokalizacji znaczników znajdujących się przy masce pacjenta (B), materiał własny	41

SPIS TABEL

Tabela 1. Skala RTOG/EORCT do oceny odczynu popromiennego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	42
Tabela 2. Przyjęte kryteria oceny odpowiedzi na leczenie radiochirurgią stereotaktyczną ognisk przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym	44
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna grupy badanej	46
Tabela 4. Charakterystyka kliniczna i wybrane parametry szczegółowe grupy poddanej ocenie kontroli miejscowej	47
Tabela 5. Charakterystyka ilości leczonych zmian przerzutowych	52
Tabela 6. Ilościowa analiza odpowiedzi na leczenie ognisk metastatycznych	53
Tabela 7. Charakterystyka i kryteria kwalifikacji do grup charakteryzujących toksyczność leczenia po pierwszej kontroli od SRS	63
Tabela 8. Ilościowa analiza odpowiedzi na leczenie ognisk metastatycznych o objętości PTV poniżej 0,5 cm ³	66
Tabela 9. Szacunkowe wartości przeżycia na podstawie skali GPA dla chorych z gruczolowym rakiem płuca (A) oraz innymi niedrobnokomórkowymi rakami płuca (B). Dla wyliczenia przyjęto wiek chorych <70 lat, KPS 90-100, brak przerzutów pozaczaskowych oraz więcej niż 5 przerzutów do mózgowia. Wyliczenie na podstawie www.brainmetgpa.com [148]	69
Tabela 10. Podsumowanie potencjalnych implikacji klinicznych wyników uzyskanych w niniejszej rozprawie doktorskiej uzupełnionych o przytoczone piśmiennictwo	82

11. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 720/2018

Bydgoszcz, 30.10.2018r.

Działając na podstawie art.29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U.Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **30.10.2018 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

dr n. med. Maciej Harat
Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii
Centrum Onkologii w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- **prof. dr hab. n. med. Roman Makarewicz, dr hab. n. med. Krzysztof Roszkowski, dr n. med. Monika Grzela, dr n. med. Andrzej Lebioda, lek. Maciej Blok, lek. Paulina Makowska, lek. Karina Korzybska, lek. Magda Adamczak Sobczak, mgr Marta Sass, mgr inż. Joana Szkopkowska,**

w sprawie badania:

„Prowadzenie i analiza rejestru pacjentów leczonych z powodu pierwotnych i wtórnych nowotworów układu nerwowego w Centrum Onkologii im. Prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy w latach 2018 - 2028.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej zgody na takie badanie;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych pacjentów, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu na jednej kartce.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także

klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, z wyjątkiem publikacji danych osobowych.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty posiedzenia (30.10.2018 r.) do końca 2028 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

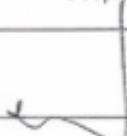

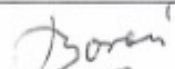



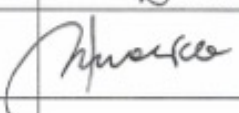
Przewodniczący Komisji Bioetycznej



Otrzymuje:

dr n. med. Maciej Harat
Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii
Centrum Onkologii w Bydgoszczy
ul. dr J. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 30.10.2018 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z-ca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska		
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń		
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec		
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk		
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK		
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopocka		
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szakalski, prof. UAM		
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska		
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka		
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk		
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska		